SUB REDACȚIA
RADU PĂUN

TRATAT
DE
MEDICINĂ
INTERNĂ

APARATUL
RESPIRATOR

TRATAT DE MEDICINĂ INTERNĂ

sub redacția prof. **RADU PĂUN**

VOL. I.

BOLILE APARATULUI RESPIRATOR

coordonator prof. **CONSTANTIN ANASTASATU**

Colectivul de autori:

G. ALGEORGE, C. ANASTASATU, Z. BARBU, FL. BARCAN,
O. BERCEA, VIORICA BOGDĂNESCU, D. BURNEA,
ALEXANDRA CENTEA, V. CIULAVU, C. COMAN, M. CRISTEA,
P. CUCU, G. DICULESCU, ȘT. DUȚU,
ALEX. ESKENASY, L. GHERASIM, V. GOLLI, C. IONESCU,
AL. JELEA, ZOICA JIENESCU, I. JUVARA, V. KERCEA,
G. LITARCZEK, V. MANGIULEA, TR. MLADIN, V. MOISESCU,
V. NĂSTASĂ, R. PĂUN, E. PĂUNESCU, I. GR. POPESCU,
O. POPOVICI, CARMEN RACOVEANU, G. RUSU, V. TACU,
M. VOICULESCU, N. R. ZAMFIRESCU, E. ZITTI

ESM
EDITURA MEDICALĂ, BUCUREȘTI — 1983

PREFAȚĂ
la tratat

Transformările pe care le-a produs ultimul veac în toate domeniile vieții și activității omenești au antrenat necontenit modificări profunde în gîndirea, în comportamentul și starea de sănătate a oamenilor. Revoluția fizicii începută în secolul al XIX-lea a dominat secolul al XX-lea, după cum revoluția biologiei, începută la jumătatea secolului nostru, va guverna probabil secolele următoare. Progresele uriașe ale tehnicii au avut repercusiuni benefice, dar și malefice asupra omului și mediului său ambiant și, în ce ne privește, pătrunderea lor tumultuoasă în medicină i-a schimbat acesteia substanțial conținutul. Medicina modernă, medicina zilelor de azi și de mîine, îmbracă noi aspecte și ridică probleme complexe, dintre care cel puțin unele merită a fi amintite în introducerea unei lucrări de proporții, consacrată medicinii interne, marcată și ea profund de pătrunderea noului în domeniul ei.

Se constată că n-a trecut prea mult timp de la consacrarea medicinii ca știință. Două perioade au dus la nașterea medicinii ca disciplină științifică: prima, în jurul anului 1860, dominată de lucrările lui Claude Bernard, Pasteur, Mendel, urmată de o a doua, cu aproape un secol mai tîrziu, impregnată de aportul științelor fizico-chimice și al biologiei moderne.

Dezvoltarea medicinii interne — la care nu numai că asistăm, dar în care sîntem implicați — este în mare măsură consecința revoluției produse în biologie, care a precedat-o și se află azi în plină desfășurare. Alfabetul, sintaxa creațiunii au fost descoperite, codul genetic, de fapt codul vieții, este astăzi descifrat. Biologia modernă își dezvoltă cercetările în două mari direcții: studiul structurilor moleculare transmise ereditar, care caracterizează materia vie, și cel al factorilor de mediu și al influențelor pe care ei le pot exercita într-un timp scurt sau mai lung. Medicina este dominată azi de această analiză comparată a influențelor pe care le are caracterul genetic și mediul, dar și de studiul interrelației om, ca individ luat separat, — societate (pe care nu o putem considera simplist ca fiind suma indivizilor ce o compun, ci ca pe un element nou, cu structură, însușiri și legi proprii) — mediu ambiant.

Cele trei componente ale ecuației existenței umane — om, mediu, societate — se află într-o corelație inextricabilă și ajung să se întrepă-

trundă pînă într-atîta, încît nu mai pot fi perfect separate una de alta. O consecinţă a acestei intercondiţionări este şi schimbarea conceptelor de sănătate şi boală. Sănătatea reprezintă o adaptare armonică şi dinamică a fiinţei umane la condiţiile de mediu ambiant şi este multidimensională, avînd componente somatice, psihice şi sociale, stabile şi instabile, cunoscute şi necunoscute. La fel şi boala este de regulă multifactorială şi pluridimensională. Medicul nu mai poate să conceapă astăzi boala ca un proces izolat, ci trebuie să-i caute rădăcinile în mediul ambiant: în apă, în aer, în sol, în relaţiile dintre oameni şi chiar în psihicul individului. Dealtfel, nu întîmplător, medicii au fost printre primii care au sesizat rolul mediului, menţionînd totodată şi unele influenţe nocive ale acestuia asupra sănătăţii; printre aceşti promotori menţionăm în ţara noastră pe Şt. Stîncă, V. Babeş, Gh. Marinescu, I. Cantacuzino ş.a. Aproape orice alterare a sănătăţii este datorită acţiunii aditive a trei categorii de factori — organici, psihici şi sociali — şi aproape orice boală este consecinţa unei erori în modul de viaţă. De aceea, în faţa unui bolnav nu trebuie analizată numai boala ca atare, ci şi zestrea biologică, moştenită şi dobîndită, condiţiile de viaţă şi personalitatea acestuia.

În condiţiile actuale, numai un raport echilibrat între om, mediu şi societate, o „homeostazie“ în relaţiile dintre aceşti factori devine temelia vieţii pe pămînt. Or, în ultima jumătate de secol, dezvoltarea explozivă a ştiinţelor naturii şi tehnicii a început să ameninţe cu degradarea acest echilibru indispensabil vieţii şi să impună omului eforturi crescînde de adaptare, mergînd uneori pînă la limita acestei capacităţi. Expresia acestei realităţi este stresul — factor etiologic atît de des întîlnit în patologia zilelor noastre.

Odată cu începutul erei industriale, omul a intervenit în tot mai mare măsură asupra mediului geofizic şi social în care trăieşte, cu urmări care nu au întîrziat să se arate sub aspect benefic, uşurîndu-i viaţa, dar nu de puţine ori acest mediu — pe care avem datoria să-l protejăm — a suferit modificări care au determinat reacţii de adaptare armonice sau disarmonice ale fiinţei umane. Omul nu este decît o părticică dintr-un sistem cibernetic uriaş de forţe, în care nici o schimbare a unei părţi nu rămîne fără urmări asupra întregului şi nici o componentă (în cazul nostru, sănătatea) nu poate fi menţinută, fără a lua în considerare interacţiunile ei ecologice.

Epoca actuală este aceea a influenţelor unei civilizaţii tehnice solicitante şi agresive, căreia omul i se adaptează şi îi face cu greu faţă, uneori chiar cu preţul unor îmbolnăviri, denumite pe bună dreptate „boli ale civilizaţiei“. Ne aflăm tot mai mult în faţa unor manifestări patologice imputabile, în primul rînd, omului însuşi. Fără a le enumera pe toate, merită a fi amintite bolile cardiovasculare, bolile determinate de substanţe toxice şi carcinogene incorect manipulate, în locuri de muncă unde normele de protecţia muncii nu sînt respectate, accidentele rutiere, toxicozele alimentare şi medicamentoase, majoritatea afectînd tocmai populaţia activă. O alimentaţie incorectă şi un ritm de viaţă febril, stresant, au făcut din arterioscleroză — altădată considerată un semn al vîrstei înaintate — o boală întîlnită astăzi şi la tineri, fiind atît de comună, încît mulţi nu pregetă să o considere ca unul din tributurile aduse civilizaţiei. Acelaşi lucru se poate spune şi despre hipertensiunea arterială, ulcerul gastroduodenal, boala canceroasă. Este binecunoscut astăzi că tumorile maligne se dezvoltă cu precădere în aparatul respirator și digestiv, ca și în alte organe care vin în contact direct sau sînt supuse influenței factorilor carcinogeni.

În cadrul civilizației tehnice pe care o creează, dacă nu intervine rapid și rațional, omul pregătește patul a numeroase boli, el însuși fiind astfel în parte răspunzător de creșterea continuă a morbidității și mortalității populației. Este cunoscut deja impactul pe care-l produce în societatea modernă industrializarea asupra stării de sănătate, realitate ce a condus la afirmația că civilizația tehnică îmbolnăvește pe cel predispus și predispune pe cel sănătos! Prin civilizația tehnică făurită de el, omul — acest „ucenic vrăjitor" modern — exercită influențe tot mai nocive asupra mediului ambiant, iar modificarea acestuia se repercutează la rîndul său negativ asupra omului, prin apariția unor entități morbide cu totul noi, specifice epocii în care trăim, sau prin creșterea frecvenței unor boli altădată rare. În cadrul interrelației om—mediu ambiant se realizează astfel un cerc vicios tot mai strîns, generator de noi probleme pentru sănătate, de noi aspecte ale morbidității și mortalității populației, cu care este tot mai mult confruntată medicina modernă.

Dacă în ultimele trei secole medicina a reușit să controleze circa 160 de boli responsabile altădată de mortalitatea la vîrstă tînără a populației, ea se află astăzi în fața unei alte patologii, predominant de mediu și degenerescență, căreia trebuie să-i facă față. Pentru descoperirea cauzelor și mecanismelor marilor boli încă neînvinse, cît și pentru prevenirea lor, sînt necesare tot mai mult cercetări pluridisciplinare, asociind laolaltă eforturile medicilor, biologilor, psihologilor, sociologilor și ale altor numeroși specialiști.

Un alt aspect al medicinii moderne și desigur, ca parte componentă, și al medicinii interne, este cel al patologiei vîrstnicilor și bătrînilor, contingent al populației generale în continuă creștere, cu ale cărui particularități sînt confruntați astăzi aproape toți practicienii, indiferent de specialitate. Modificările biologice, morfologice și funcționale determinate de vîrstă se exprimă în particularități ale reactivității psihice și somatice, ale bolilor, ale farmacodinamiei și farmacocineticii medicamentelor, care trebuie temeinic cunoscute de către medic și incluse în pregătirea sa de bază.

Sporirea duratei medii de viață și ca urmare a populației vîrstnice are drept consecință o înmulțire a bolilor la această grupă, cu evidente particularități de diagnostic și tratament, cît și creșterea predispoziției de a face mai multe boli.

Această multimorbiditate sau polipatologie — mai frecventă la vîrstnici, dar cu tendință la creștere și la vîrste mai tinere — este un alt aspect al medicinii actuale, care preocupă tot mai mult pe medicul practician. Combinarea a două sau mai multor boli a fost găsită, într-un studiu pe 11 000 de bolnavi, într-o proporție de 94% la bătrîni și de 53% la tineri (20% dintre cei cu vîrsta între 35 și 46 de ani cumulau trei boli și 10%, cinci). Concepția potrivit căreia manifestările obiective și subiective la un bolnav erau pînă nu de mult atribuite unei singure boli s-a dovedit uneori generatoare de erori diagnostice sau terapeutice și nu mai poate fi susținută în toate cazurile, de cînd studii efectuate pe material *necropsic au arătat, în numeroase împrejurări, prezența la același subiect a mai multor boli (statistici recente au găsit la 80% din cazurile necropsiate și studiate morfopatologic existența a 2—4 boli concomitente). Dacă nu fiecare diagnostic reclamă tratament, totuși o multimorbiditate manifestă necesită adesea o multimedicație. Multimorbiditatea, polipatologia, ridică o serie de probleme, încă departe de a fi elucidate, privind interacțiunea diverselor boli prezente la același individ, în sensul intensificării sau atenuării simptomelor, modificării evoluției și prognosticului global, privind interferențele existente uneori în multimedicație — ea însăși cauză posibilă de multimorbiditate —, complianța bolnavului etc. Problemele privind clinica, diagnosticul și tratamentul bolilor multiple la același bolnav sînt de interes crescînd atît pentru practica medicală, cît și pentru cercetarea științifică, în care încă nu se bucură de atenția cuvenită. Puținele studii făcute au atras doar atenția asupra frecvenței crescute a polipatologiei la vîrstnici, numărul diagnosticelor stabilite la un bolnav crescînd aproape direct proporțional cu fiecare decadă de viață.*

Pentru rezolvarea problemelor medicinii moderne în corelație cu diferite aspecte ale societății și civilizației contemporane, există o serie de premise pozitive: tehnici tot mai perfecționate, caracterul multidisciplinar al intervențiilor ei în asistență și cercetare, impactul din ce în ce mai fructuos al geneticii și imunologiei, direcții bine definite, eficacitate remarcabilă, condiționată și de costul tot mai ridicat al intervențiilor medicale. Faptul că mulți uremici, altădată condamnați, au fost redați unei existențe normale, că numeroși copii cianotici trăiesc în condiții bune, că bolnavi cardiovasculari sau cu alte afecțiuni pînă nu de mult mortale beneficiază de o speranță de supraviețuire similară cu cea a populației normale, că durata medie de viață s-a prelungit cu peste 30 de ani — iată doar cîteva dintre biruințele medicinii, repurtate în mai puțin de jumătate de veac, biruințe la care cercetarea, asistența medicală și organizarea sanitară și-au adus deopotrivă contribuții hotărîtoare. La temelia succeselor medicinii moderne se află și introducerea unor tehnici tot mai perfecționate din domeniul fizicii, chimiei, biologiei și matematicii, care au făcut posibile progresele uriașe în diagnosticul și tratamentul a numeroase boli.

În ultimii 10 ani, investigațiile morfofuncționale și diagnosticul bolilor interne s-au îmbogățit cu metode care oferă informații dintre cele mai prețioase. Ecografia și-a cîștigat un loc de frunte în stabilirea diagnosticului unor afecțiuni abdominale și cardiovasculare. Tomografia densimetrică — și ea metodă neinvazivă — realizează veritabile secțiuni transversale ale corpului, care, oferind o vizualizare precisă a modificărilor patologice și anatomo-topografice ale organelor din abdomen, torace, craniu, permite un diagnostic morfologic precis, incluzînd și măsurarea modificărilor patologice ale densității organelor. Progrese noi ale scintigrafiei (procedee pozitive și negative de contrast) înlesnesc recunoașterea, localizarea și aprecierea extinderii unui infarct miocardic recent și a teritoriului miocardic ischemiat. Scintigrafia scheletului oferă posibilitatea recunoașterii metastazelor osoase incipiente și a modificărilor structurii osoase în hemoblastoze și unele boli inflamatorii. Endoscopia, cu instrumente flexibile, cu fibre optice, permite practic explorarea în-

tregului tub digestiv și a unei părți din arborele traheobronșic, descoperirea modificărilor patologice, fotografierea, biopsia și, în numeroase cazuri, tratamentul fără abordare chirurgicală a organului afectat. Pletismografia corporeală (body plethysmography) aduce o contribuție de prim ordin pentru diagnosticul modificărilor cantitative și calitative din bronhopneumopatiile obstructive, iar electrocardiografia, cu toată „vîrsta“ ei înaintată, a evoluat grație progresului tehnic și este în situația de a oferi — cu ajutorul unor derivații speciale, incluzînd înregistrarea intracardiacă a electrocardiogramei hisiene, și al unor procedee de „mapping“ electric (cartografierea potențialelor electrice precordiale) — rafinamente de diagnostic și recunoaștere a unor tulburări minime ale funcției miocardice. Medicina nucleară aduce astăzi contribuții esențiale pentru diagnosticul morfologic și funcțional al stării normale și patologice a diverselor organe. Pe lîngă cele cîteva exemple de mai sus, numeroase alte procedee permit explorări morfofuncționale cu o precizie adesea matematică, multe devenite indispensabile pentru diagnosticul corect al bolilor digestive, hematologice, renale, endocrine, osteoarticulare, de nutriție și metabolice.

Nu poate rămîne trecut cu vederea aportul tot mai important pe care genetica și imunologia — domenii ale biologiei în plină dezvoltare — îl aduc pentru diagnosticul, înțelegerea patogeniei, profilaxia și tratamentul bolilor interne.

Procedeele moderne de diagnostic au deschis calea intervențiilor terapeutice care cu puțini ani în urmă erau de neconceput; chirurgia cardiacă și coronariană, medicina de transplant, terapia imunologică, terapia intensivă aplicată celor grav bolnavi — iată doar cîteva exemple ale progreselor recente făcute de terapeutică.

În momentul de față, medicina poate să schimbe chiar și pe om, ea îi poate înlocui unele organe de primă importanță și să-l facă să trăiască cu rinichiul, inima, măduva altuia. Ea a adus noi definiții hematologice și imunologice ale ființei umane și este capabilă să prelungească viața într-atîta, încît definiția morții apare ca fiind nesigură.

Dezvoltarea tumultuoasă a medicinii tehnicizate nu a putut să nu nască însă temeri și îndoieli privitoare la ceea ce ea poate aduce în viitor, problemă dealtfel comună pentru întreaga situație a lumii în curs de tehnicizare continuă. Pentru medicină, perspectiva care stîrnește îngrijorări este aceea a depersonalizării ei, a transformării medicului într-un tehnician și a bolnavului într-un dosar de analize și cifre, astfel încît evoluția și folosirea exhaustivă a tehnicilor să fie considerate singura condiție a progresului ei. S-a exprimat nu de mult teama că, seduși de aparența exactă a testelor de laborator, medicii, uitîndu-și adevărata lor vocație și părăsind tradiția vechii clinici, vor încerca să înlocuiască arta subtilă a clinicianului printr-o adițiune de probe și cifre, care deseori nu vor duce decît la confuzii și greșeli. Asemenea tendințe apar primejdioase, nu numai fiindcă periclitează formația medicului și spiritul clinic care au caracterizat pe toți medicii buni — fie că au fost mari clinicieni, fie umili medici de țară —, dar și fiindcă riscă să lase dezarmat pe medic în fața unui contingent tot mai mare de suferinzi cu care vine în contact aproape zilnic. Într-adevăr, selectarea cazurilor cu diagnostic precis din spital și a consultațiilor de ambulatoriu delimitează o zonă de incertitudine, lasă un „reziduu“ din ce în ce mai important (evaluat la 50%) de cazuri greu de definit, în care adesea medicul nu mai poate preciza unde încetează sănătatea și unde începe boala, motiv pentru care etichetează aceste cazuri diferit — tulburări funcționale, neuro- sau psihovegetative, psihosomatice —, iar alteori nu le ia în seamă, sau le consideră ca „închipuite“. Le numim și le considerăm astfel, fiindcă în etapa actuală a cunoștințelor noastre nu putem încă să le definim prin anomalii obiective, chimice, biofizice. Unii dintre acești pacienți sînt informați prea mult — însă nu prea bine — cu privire la suferințele lor, alții acuză numai suferințe subiective; la aproape toți se decelează tulburări în sfera relațiilor lor interumane, care în general nu se încadrează în schemele medicale obișnuite, vădind o lipsă de răspuns sau o variabilitate de neînțeles a reacțiilor la tratament. În asemenea cazuri, fără o analiză a psihicului și personalității bolnavului, fără o identificare și o comprehensiune a situațiilor lui conflictuale și a relației dintre acestea și suferințele pe care le acuză, recurgerea numai la explorări tehnice paraclinice este lipsită de un răspuns edificator, iar terapeutica aplicată, chiar dacă teoretic apare adecvată, rămîne adesea fără efectul dorit.

Cunoașterea tot mai aprofundată a impactului interrelației om — medic și a relațiilor interumane ce acționează asupra stării de sănătate și de boală, acumularea într-un ritm nemaiîntîlnit de noi fapte și observații, de noi și tot mai perfecționate, dar și mai costisitoare, tehnici și procedee de diagnostic și tratament, impun o reconsiderare și noi atitudini privind diagnosticul, tratamentul și profilaxia bolilor, avînd totodată și un efect formativ asupra medicului și relațiilor sale cu bolnavul. În fața tentațiilor pe care le oferă tehnicizarea progresivă a medicinii, a dorinței de a face o medicină cît mai rapidă, a ispitei de a substitui efortului unui examen clinic aprofundat și unei judecăți adesea laborioase recurgerea la un număr excesiv de analize — uneori cu justificare discutabilă —, a folosirii abuzive a medicației simptomatice generatoare de polipragmazie, grevată și de costul în continuă creștere al actului medical, apare tot mai necesară o fundamentare rațională a diagnosticului, tratamentului și profilaxiei, care merită cel puțin a fi schițată.

Diagnosticul rațional folosește metode al căror efect util pentru bolnav este corelat cu costul și riscul lor. El implică o cunoaștere solidă a simptomatologiei și evoluției bolilor, evaluarea critică a eficacității și limitelor randamentului explorărilor paraclinice, a sensibilității și specificității lor (testele cele mai sensibile sînt generatoare de erori și riscuri pentru bolnav), a criteriului modei, eliminarea metodelor depășite, stabilirea corectă a criteriilor de repetare. Alegerea rațională a unei metode de explorare sau a unei succesiuni de explorări logice și cît mai nenocive pentru bolnav devine uneori o adevărată problemă. Chiar specialiști de înaltă clasă din diverse discipline nu au o părere unanimă în ceea ce privește recunoașterea unei metode de explorare optimale și este lesne de înțeles de ce autori sau specialiști care au elaborat sau stăpînesc bine o nouă metodă de explorare o consideră ca fiind mai utilă și o situează pe primul plan. Efectuarea examenelor paraclinice cînd diagnosticul este cunoscut, repetarea lor frecventă, folosirea exagerată, fără indicații precise, a unor teste invazive, costisitoare și cu unele riscuri pentru bolnav, nu face decît să încarce inutil bugetul sănătății și în ultimă instanță pe cel al societății. Datele de laborator nu ajută decît pe medicul care cunoaște subtilitățile observației clinice. Un rol util pentru diagnosticul rațional îl au și standardizarea și unificarea metodelor de laborator și implicit a rezultatelor lor, care, oferind tuturor medicilor un limbaj comun, face posibilă evitarea repetării a numeroase teste efectuate cu metode și valori diferite.

Terapia rațională — noțiune folosită pentru prima dată de Wunderlich (1847), dar care se face tot mai auzită în ultimul timp, nu numai în practica medicală, ci și în politica sănătății — derivă din termenul de medicină rațională, introdus, în 1830, de Hufeland. Deși „înaintată în vîrstă“, ea devine, în sensul în care este concepută astăzi, unul din atributele de seamă ale medicinii interne actuale și implică o serie de reguli: stabilirea corectă a indicației, alegerea corectă a medicației, a dozajului și perioadei de tratament, recunoașterea și urmărirea în cursul administrării medicamentelor a efectului lor și a eventualelor lor reacții adverse, a incompatibilităților și interferențelor medicamentoase (în caz de polimedicație), obținerea complianței bolnavului, evaluarea costului tratamentului; gravitatea bolii, vîrsta bolnavului și starea sa generală sînt de asemenea factori ce stabilesc intensitatea tratamentului.

Terapia rațională nu trebuie să fie determinată în mare măsură de simptomele bolii. Unii medici sînt adesea ispitiți să prescrie cîte un medicament pentru orice manifestare subiectivă, fapt ce apare mai evident în cazul multimorbidității, care pentru mulți bolnavi crește, alături de suferințele obiective, și acuzele subiective, astfel că bolnavul ajunge să fie pus uneori în fața unei abundențe de indicații și medicamente, pe care cu toată bunăvoința nu le poate urma.

Terapia rațională trebuie să substituie polipragmaziei — care combate fiecare simptom cu un drog — un plan terapeutic pornit de la indicații clare și fundamentat farmacologic. O asemenea terapie este posibilă, în primul rînd, în bolile în care există o cunoaștere a etiologiei, patogeniei și evoluției lor. Ea are succes numai cînd un diagnostic stabilit precis permite o evaluare cît mai corectă a evoluției și prognosticului. Alegînd medicamente cu acțiune optimală, cu biodisponibilitate cunoscută și reducîndu-le la strictul necesar, recurgînd cu indicații precise și fundamentate științific și la mijloacele pe care le pune la dispoziție medicina naturistă, medicul reduce pentru bolnav riscul reacțiilor adverse medicamentoase și poate totodată exercita un efect economico-social important, conformîndu-se astfel unuia dintre principiile medicinii moderne: „Bine pentru bolnav, folos pentru societate!“ Această atitudine capătă dimensiuni mai importante în tratamentele de durată, impuse de bolile cronice, a căror frecvență în etapa actuală depășește 50% din întreaga morbiditate.

Insuccesul unui tratament rațional se poate datora unei neînțelegeri sau neîncrederi din partea pacientului, fapt ce subliniază rolul convorbirii medic — pacient și al obținerii cooperării acestuia din urmă, ca factor important al unei terapii raționale.

La realizarea unei terapii raționale o contribuție de seamă aduce farmacologia clinică, al cărei scop este de a construi puntea dintre no-

țiunile teoretice ale farmacologiei și aplicarea medicamentelor la bolnav. Ea adaugă la cunoașterea efectelor farmacodinamice ale substanțelor active ce stau la baza terapiei medicamentoase cunoașterea aspectelor lor farmacocinetice, ce includ noțiuni devenite astăzi indispensabile pentru prescrierea rațională, privind: particularitățile lor de metabolizare, timpul de înjumătățire, biodisponibilitatea, consecințele ce decurg dintr-o tulburare a eliminărilor, teratogenitatea, reacțiile adverse, influențarea acțiunilor prin factori fiziologici (de exemplu, ritmul circadian), formulările „retard". Tot farmacologiei clinice îi revine sarcina experimentării substanțelor active în vederea introducerii lor în practică în strînsă colaborare cu clinica — condiție indispensabilă pentru o terapie rațională.

Cît privește prevenirea individuală rațională (profilaxia colectivă, poate chiar mai importantă, iese din cadrul acestei expuneri), ea nu poate fi eficientă decît dacă are o fundamentare științifică solidă. Ea trebuie să se sprijine pe analiza vulnerabilității individuale (predispoziție genetică, HLA, farmacogenetică, modificări dobîndite etc.), pe cunoașterea marilor agresiuni din mediul extern și pe o educație sanitară riguroasă și mereu prezentă a maselor, la toate vîrstele.

Transformările care au schimbat în ultimii 40 de ani mai mult decît în 20 de secole precedente fața medicinii nu pot și nu trebuie să lase indiferentă și neschimbată formarea medicului. Se resimte tot mai mult în rîndurile medicilor necesitatea unei formări mai generale, neîngrădită de limitele rigide ale unei specializări. Aceasta își are importanța ei tehnică și profesională și constituie un factor însemnat al progresului clinic, dar trebuie integrată complexului „om" și considerării bolii nu ca un fenomen local, ci ca o afectare a întregului organism (morbus totius substantiae); *orice afectare locală are un ecou la distanță, aparent sau latent. După cum nu există sănătate veritabilă decît dacă această stare e apanajul întregii ființe, tot așa și boala, chiar dacă aparent afectează un singur organ, este expresia suferinței acestui întreg. Tot mai des medicii aduc în discuție necesitatea de a studia „omul întreg", tendință care apare cu atît mai îmbucurătoare, cu cît se manifestă într-o perioadă de înaltă tehnicizare și specializare a medicinii. Între concepția tehnicistă și cea umanistă asupra medicinii nu trebuie să existe înfruntări sau contradicții, ci numai completări reciproce, urmărindu-se de fapt obiectivul comun menționat anterior: „bine pentru om, folos pentru societate!" Această concepție integralistă reprezintă unul dintre aspectele importante ale medicinii moderne și trebuie să-și găsească tot mai mult locul în formarea medicului, în care dualismul medicină clinică — medicină socială nu-și mai găsește justificarea. Medicina clinică se integrează în cea socială: observația clinicianului este incompletă, dacă nu include și un paragraf de ordin social, după cum nu mai poate fi lipsită de analiza mediului ambiant și a influențelor acestuia asupra omului sănătos sau bolnav.*

Cum modernitatea în medicină nu înseamnă numai tehnicizare și specializare, ci și adaptare eficientă la condițiile societății și timpului, în procesul de formare a medicului — continuu, dealtfel — trebuie să se aibă în vedere faptul că el este investit nu numai cu sarcina îngrijirii bolnavilor, ci și cu cea, tot atît de importantă, de a păstra și pro-

mova sănătatea unei colectivități. Trebuie învățat că, atunci cînd răspunde de o colectivitate, el are de-a face cu un organism diferit ca structură și viață de cel pe care-l are în fața sa cînd examinează un bolnav și că, în acest caz este necesar să gîndească așa cum îl învață epidemiologia bolilor netransmisibile, în termeni ca „frecvență“, „prevalență“, „istoria naturală a bolilor“, „factori de risc“. În această ordine de idei, o atenție deosebită în formarea medicului trebuie acordată epidemiologiei — care este ecologia umană — pentru calitatea ei de a înlesni viitorului medic o mai bună înțelegere a interacțiunilor om — mediul său ambiant.

Formarea medicului pentru practică, fără a neglija cu nimic cuceririle tehnice și aportul lor esențial la progresul medicinii, trebuie să evite dogmatismul tehnic și cultul pasionat, dar adesea prea exclusiv, pentru metodele tehnice, util cînd se manifestă judicios, în situațiile care îl reclamă, însă primejdios pentru spiritul de observație și reflexie al medicinii. El poate imprima, mai ales în cazul medicilor tineri, o tendință supărătoare la afirmații și convingeri intransigente, care alungă îndoiala, utilă și adesea necesară medicului confruntat cu procesele complexe și în continuă mișcare ale vieții normale și patologice a omului.

Un element esențial al formării medicului îl constituie însușirea și dezvoltarea continuă a spiritului clinic. El reprezintă spiritul de sinteză și de finețe, este cel care desprinde particularul din general, individualizează cazurile, percepe calitativul, imponderabilul, ferește de rutină și de greșeală, amintind medicului că fiecare om este unic din punct de vedere biologic și psihic; proverbul arab din secolul al XIII-lea, „dacă greșeala are o mamă, aceasta e rutina“ merită să fie cunoscut de fiecare practician. Rezultat al însumării unor mici, dar nenumărate achiziții provenind din educația simțurilor și din experiența cotidiană acumulată în contactul cu bolnavii, spiritul clinic se prevalează de cele două direcții carteziene, enunțate în „Discurs asupra metodei“: a nu considera cîștigate decît faptele bine controlate, a nu eșafoda ipoteze decît pe baza unor fapte solid stabilite. A observa mai întîi, a gîndi și imagina apoi sînt reguli esențiale ale bunei clinici, ce se suprapun de-altfel afirmației lui Kant: „gîndirea fără observație este oarbă, observația fără gîndire este goală“ („Denken ohne Anschauen ist blind, Anschauen ohne Denken ist leer“).

O datorie ce trebuie să devină pentru medic o obișnuință, însușită în procesul formării sale, este cea de a-și crește și reînnoi permanent cunoștințele de a se perfecționa, de a se menține la curent cu noul, și aceasta cu atît mai mult, cu cît toată medicina este cercetare și nici un progres nu ar fi posibil fără setea de cunoaștere, fără preocuparea constantă de a înțelege, de a avansa.

Specializarea progresivă nu trebuie să ducă la limitarea rolului adevăratului medic la acela de tehnician medical rafinat. Tehnica își menține rolul ei în medicină și va permite diagnostice tot mai exacte și tratamente tot mai active, dar va fi ferită de erorile inerente și va avea eficiență maximală numai asociată cu o temeinică formare generală și cu o gîndire interdisciplinară, care evită deformarea profesională și înlesnește înțelegerea fenomenelor complexe ce caracterizează procesele biologice și interrelațiile lor.

În condițiile predominanței actuale a bolilor cronice și ale organizării noastre sanitare, internistul este mai mult decît oricînd dator să stabilească legături funcționale trainice cu medicul generalist, legături al căror profit se răsfrînge atît asupra ambilor, cît și asupra bolnavilor. Medicina generală, specialitate complexă, este domeniul medicinii ambulatorii, specializat în primul tratament al oricărei tulburări a stării de sănătate, în tratamentul de durată al bolilor cronice, dar participă activ și cu importanță de prim ordin și la acțiunile complexe de prevenire a bolilor și de păstrare a sănătății populației. Fără o colaborare strînsă între internist și generalist, urmărirea bolnavilor cronici, a tratamentelor de lungă durată, acțiunile de profilaxie primară și secundară sau de dispensarizare, inițiate adesea în spital sau de comun acord, au o eficiență redusă și nu-și ating pe deplin țelul.

O componentă esențială a actului medical, amenințată să devină prin tehnicizarea progresivă a acestuia marginală, este relația medic—bolnav. Într-o epocă nu prea îndepărtată, în care medicina era puțin eficace, această relație era adesea dominantă pentru actul medical, astfel încît comprehensiunea și sprijinul afectiv ce decurgea din ea constituiau pentru bolnav ajutorul cel mai prețios pe care i-l dădea medicul în suferința sa.

În prezent, progresele și tehnicizarea medicinii, sarcinile numeroase și grele pe care și le asumă medicii amenință să deterioreze această relație. Un reviriment în favoarea apărării ei se schițează tot mai evident, pornit tocmai din țările cu medicina cea mai tehnicizată, unde alterarea mai bine conturată a acestei relații a permis evaluarea riscurilor ei.

O adevărată relație a medicului cu bolnavul nu se poate constitui decît pe o dublă bază: intelectuală, exprimînd pregătirea sa profesională, și emoțională, de comprehensiune a omului care suferă. Nici un bolnav nu se încrede pe deplin și nu se simte legat cu adevărat de medicul căruia i se adresează, dacă acesta nu încearcă să-l cunoască și să-i înțeleagă temerile, speranțele și problemele sale. Convorbirea cu bolnavul poate să devină pentru medic în multe cazuri unul din cele mai însemnate instrumente de diagnostic, care nu poate fi înlocuit prin folosirea exclusivă de metode tehnice și adunarea de informații cifrice. Ea permite adesea descoperirea explicației unor tulburări aparent nelegate de vreo cauză obiectivă și creează premise posibilității de a le vindeca sau atenua printr-o psihoterapie simplă, la îndemîna oricărui medic. La aceasta contribuie și cunoașterea mai aprofundată a factorilor sociologici și psihologici ai bolilor.

Alături de folosirea progresului tehnic în diagnostic și terapeutică, medicul este dator să nu neglijeze dragostea de aproape și solidaritatea cu cel care suferă, care se integrează armonios într-o medicină științifică, amplificîndu-i eficacitatea. Îmbinarea permanentă a datoriei de a ști, de a-și edifica o solidă pregătire constant reînnoită cu datoria de a fi uman caracterizează pe adevăratul medic.

De relația medic—bolnav stabilită pe aceste baze depinde măsura în care bolnavul este înțeles de medic în problematica sa, în întregul său somatic — psihic și social —, modul în care se obține complianța sa, convingerea sa de a deveni un colaborator conștient al medicului în procesul vindecării sau ameliorării stării sale, atît de necesară pentru tra-

tamentele îndelungate și, în parte, pentru însuși mersul favorabil al tratamentului. Nu fără temei s-a susținut că medicul reprezintă adesea cel mai activ medicament. Aceste condiții odată realizate, cît de departe sîntem de impactul psihologic iatrogen, pe care-l au asupra ființei umane semnele și simbolurile produse de ritualul medical pe care Ivan Ilici îl atribuie medicului!

Rod al unei largi și susținute colaborări a unui număr mare de cadre didactice și cercetători din centrele medicale universitare — interniști în primul rînd, dar și fiziologi, chimiști, farmacologi, morfopatologi, chirurgi, radiologi, exploraționiști, cărora le mulțumesc pentru participarea lor competentă —, tratatul de medicină internă cuprinde, pe lîngă principalele capitole de patologie ale medicinii interne, redactate de specialiști cu experiență în domeniul respectiv, și unele capitole de completare, a căror importanță și actualitate își justifică prezența într-o lucrare care caută să răspundă cerințelor actuale ale medicinii interne și ale pregătirii medicului internist. Așa se explică prezența în volumele consacrate aparatelor și sistemelor esențiale ale organismului a unor implicații de genetică, imunologie și, unde este cazul, de cronobiologie, ca și a particularităților patologiei respective condiționate de vîrsta înaintată.

Aceste capitole și-au propus să ofere cititorului o panoramă sintetică a principalelor contribuții aduse de domenii de vîrf — cum sînt genetica, imunologia, cronobiologia — la studiul patologiei aparatelor și sistemelor respective, indispensabile nu numai pentru practică, ci și pentru cultura medicală a internistului, în care scop sînt prezentate sumar și unele afecțiuni mai rar întîlnite. Impactul acestor domenii de vîrf cu medicina internă a adus și continuă să aducă noi clarificări etiologice și patogenice, noi posibilități diagnostice, terapeutice și preventive, care au modificat radical numeroase capitole ale medicinii interne și permit să se întrezărească realizări și biruințe hotărîtoare în lupta împotriva unora dintre primejdiile majore care amenință sănătatea oamenilor în acest sfîrșit de secol.

Dacă ne referim la genetică, merită să fie amintit că pînă în prezent sînt cunoscute circa 3 000 de boli diverse cu transmitere ereditară simplă la care se adaugă un număr încă greu de evaluat de așa-numite boli cu ereditate multifactorială, cu determinante genice, dar care nu pot fi raportate la un singur defect genic bine definit. Componentele genetice ale bolilor se cer tot mai bine cunoscute de internist și relația tot mai strînsă a acestuia cu geneticianul permite, prin realizarea în bune condiții a sfatului genetic, o profilaxie eficace în numeroase afecțiuni.

Contribuțiile fundamentale, noile și continuele orientări ale imunologiei în toate domeniile medicinii interne impun o familiarizare a internistului cu problemele și cercetările ei fundamentale și aplicative, condiție esențială pentru progresul său ca cercetător și medic; necunoașterea lor echivalează cu o lacună serioasă a pregătirii sale profesionale.

Cronobiologia — știința bioritmurilor, funcțiilor și proceselor diverselor organe și aparate —, încă la început de drum, a adus de pe acum, prin numeroase fapte, observații, reguli, noi lumini în înțelegerea a nu-

meroase procese normale și patologice, cu consecințe directe pentru practica medicală. Spectrul total al modificărilor ritmice din organismul uman se întinde de la unele, care se petrec în secunde sau fracțiuni de secundă, pînă la funcții cu periodicitate anuală. Există o organizare circadiană a corpului, caracterizată nu numai prin ritmul somn-veghe, ci și prin zestrea chimică în schimbare periodică a țesuturilor și organelor. Asemenea schimbări periodice realizează însă nu numai ritmuri circadiene, ci și ritmuri circanuale, circamensuale și circaseptane, ce imprimă variații și particularități proceselor fiziologice și patologice. Astfel, bunăoară, în diverse boli încep să fie cunoscute modificări ale unor bioritmuri zilnice (desincronizări ale ritmului circadian), sezoniere etc. Variațiile cantitative, dar și calitative de activitate a diverselor componente ale organelor și sîngelui — cum sînt hormonii, enzimele, substraturile etc. — sînt expresia unor alternanțe ale proceselor metabolice și au ca substrat morfologic modificări evidente ale organitelor celulare. În funcție de aceste bioritmuri se înregistrează și variații importante de acțiune a medicamentelor și substanțelor toxice introduse în organism. O observație semnificativă în acest sens arată că o doză de 190 mg fenobarbital/kilocorp administrată la o serie de animale la amiază provoacă moartea tuturor animalelor, pe cînd aceeași doză administrată în cursul nopții nu determină moartea nici unui animal. Valorile biodisponibilității și farmacocineticii medicamentelor sînt notabil influențate de faza circadiană, dar și de alte bioritmuri, astfel încît a luat naștere o nouă ramură a farmacologiei — cronofarmacologia, cu implicații însemnate pentru practică. În medicina internă, ca și în chirurgie, a început să se studieze și să se acorde o tot mai mare atenție așa-numitelor „puncte (momente) cronoterapeutice" pentru medicație și operație, în raport cu studiul ritmurilor biologice. Dovezile care se acumulează cresc în așa măsură importanța fenomenelor cronobiologice, încît considerarea lor în clinică și practică nu mai poate fi neglijată și justifică menționarea lor, desigur sumară, în cadrul acestei lucrări.

Fiind conceput ca un întreg unitar, în elaborarea tratatului de medicină internă s-au urmărit, pe cît posibil, prezentarea bolilor după același plan — în general respectat —, înlăturarea paralelismelor inutile, a contradicțiilor flagrante, a excesului de date pur teoretice, evitarea unui balast informațional, a unei bibliografii exhaustive.

Domeniul atît de vast, în continuă mișcare și prefacere, al medicinii interne, cu numeroase ipoteze, observații și chiar reguli contradictorii — cel puțin în aparență —, nu permite însă o prezentare, chiar mai sumară, lipsită în întregime de unele neclarități, îndoieli, inconsecvențe și puncte de vedere deosebite. În opinia autorilor o asemenea prezentare nici nu este de dorit, deoarece neclaritățile, ciocnirile de păreri, căutările încă nerezolvate, ipotezele nefructificate sînt cele ce generează noi idei, noi cercetări și, în final, noi progrese în cunoaștere și practică. Ei consideră că munca lor ar fi pe deplin răsplătită dacă studiul acestei lucrări, înarmînd interniștii cu o pregătire solidă pentru a fi pusă în slujba sănătății poporului, va fi generator de progrese pentru medicina internă românească.

Prof. **R. Păun**

PREFAȚĂ
la volumul I

Prezentul volum „Bolile aparatului respirator“ face parte, ca volumul I, din Tratatul de medicină internă în VII volume, a cărui apariție este planificată pe mai mulți ani, în Editura medicală, sub redacția tov. prof. Radu Păun. Deși lucrarea în ansamblu este concepută ca un tratat menit să sintetizeze toate cunoștințele valabile, la ora actuală, în diversele subdomenii ale domeniului larg al medicinii interne, totuși economia fiecărui volum în parte, și deci și a volumului de față, ne-a impus o selectare riguroasă a acestor cunoștințe în limitele paginilor acordate, — mai exact — „cîntărite“ cu parcimoniozitate, pentru fiecare capitol.

Partea generală introductivă a volumului cuprinde bazele diagnosticului și ale terapiei respiratorii menite să reamintească specialistului clinician, la modul sintetic general, elementele de morfologie și fiziologie normală ale aparatului respirator, valoarea și indicațiile celor mai importante metode de explorare clinică și paraclinică a bolnavilor pulmonari, ca și unele elemente de bază ale tratamentului în bolile pulmonare în ansamblu.

Capitolele de patologie clinică și terapie, care urmează, au fost orînduite, în linii mari, după un criteriu larg topografic admis în majoritatea tratatelor de acest gen, începînd cu bolile căilor aeriene și continuînd cu bolile pulmonare propriu-zise, adică ale parenchimului pulmonar, cu bolile pleurale, ale mediastinului, ale peretelui toracic și ale diafragmului. Aceasta deși foarte multe din bolile expuse nu se limitează strict la una sau două din formațiunile anatomice ale toracelui. S-au inclus și un capitol special privind insuficiența pulmonară și un capitol de urgențe ale aparatului respirator.

Pentru redactarea diverselor capitole sau chiar a unor subcapitole s-a apelat la specialiștii cei mai competenți în subiectul respectiv din întreaga țară, deși sîntem convinși că există specialiști la fel de reputați, care nu au putut să fie antrenați în această muncă larg colectivă, desfășurată totuși între anumite limite inevitabile.

Faptul că a colaborat un număr mare de specialiști prezintă avantajul incontestabil al unui aport mai larg de experiență competentă în fiecare *problemă tratată, dar implică în același timp și o varietate de stiluri și maniere de abordare a problemelor, care pot să dea impresia de inomogenitate. Sperăm că în urma acțiunilor de omogenizare întreprinse de redacția responsabilă a volumului și tratatului, acesta va apărea totuși ca o lucrare destul de unitară în condițiile date. Eforturi s-au făcut și pentru echilibrarea dimensională a diverselor capitole, în funcție de ponderea problemelor expuse în practica medicală și în teren, și dacă nici acest deziderat nu va fi fost realizat în întregime, aceasta se datorează tot diversității autorilor și dificultăților inerente de dimensionare ireproșabilă a subiectelor.*

Pînă la urmă sancțiunea utilității și valorii volumului pe care Editura medicală îl lansează în lumea noastră medicală depinde, desigur, de opinia acesteia, de modul cum volumul va fi primit și apreciat de cei pentru care este scris, adică de majoritatea medicilor din țara noastră. Așteptăm cu mult interes această opinie.

Prof. **Constantin Anastasatu**

TABLA DE MATERII

Pag.

Prefață la tratat (R. Păun) 3
Prefață la vol. I (C. Anastasatu) 15

1. BAZELE DIAGNOSTICULUI ȘI TERAPIEI RESPIRATORII 21

1.1. Structura și reactivitatea aparatului respirator (Alex. Eskenasy) 21
1.2. Fiziologia respirației (St. Duțu) 41
1.3. Funcțiile nerespiratorii ale plămînului (N. R. Zamfirescu) 51
1.4. Explorarea clinică a bolnavilor pulmonari (M. Cristea) 62
1.5. Explorarea de laborator în pneumologie 78
  1.5.1. Explorarea radiologică (Fl. Barcan) 78
  1.5.2. Explorarea radioizotopică (D. Burnea) 78
  1.5.2. Explorarea radioizotopică (D. Burnea) 95
  1.5.3. Explorarea funcțională (Zoica Jienescu) 101
  1.5.4. Explorarea bacteriologică (Viorica Bogdănescu) 126
  1.5.5. Explorarea morfologică (Alex. Eskenasy) 139
  1.5.6. Explorarea bronhologică (V. Mangiulea) 152
  1.5.7. Explorarea biochimică (Eug. Paunescu) 162
  1.5.8. Explorarea imunologică (G. Algeorge) 169
  1.5.9. Examenul sputei (O. Bercea) 179
1.6. Terapia respiratorie (principii, metode) (C. Anastasatu) 181

2. TRAHEOBRONȘITELE ACUTE (V. Tacu, V. Năstasă) 191

3. BRONHOPNEUMOPATIA CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ (Carmen Racoveanu) 198

4. EMFIZEMUL PULMONAR (V. Tacu, V. Năstasă) 236

5. ASTMUL BRONȘIC (Radu Păun, I Gr. Popescu) 257

6. BRONȘIECTAZIA (M. Cristea) 301

7. SUPURAȚIILE BRONHOPULMONARE (O. Bercea) 316

Pag.

8. PNEUMONIILE (A. Jelea) . . . 332

8.1. Pneumoniile bacteriene . . . 337
8.2. Pneumoniile virotice . . . 349

9. TUBERCULOZA PULMONARĂ (C. Anastasatu) . . . 364

10. MICOBACTERIOZE PULMONARE CU BACILI ATIPICI (C. Anastasatu) . . . 429

11. SINDROAMELE POSTTUBERCULOASE (C. Anastasatu) . . . 435

12. MICOZELE BRONHOPULMONARE (V. Kercea) . . . 448

13. BOLILE PARAZITARE ALE APARATULUI RESPIRATOR . . . 462

13.1. Chistul hidatic pulmonar (I. Juvara) . . . 462
13.2. Alte boli parazitare ale aparatului respirator . . . 467

14. PNEUMOCONIOZELE (V Moisescu, Tr. Mladin) . . . 476

14.1. Silicoza . . . 478
14.2. Silicatozele . . . 490
14.3. Pneumoconiozele cu pulberi metalice . . . 493
14.4. Bronhopneumopatii prin supraîncărcare metalică . . . 494
14.5. Antracoza . . . 495

15. BRONHIOALVEOLITELE ALERGICE EXTRINSECI (Al. Jelea) . . . 503

16. ALTE BOLI CU CARACTER OCUPAȚIONAL (V. Golli) . . . 513

16.1. Bronhopneumopatiile chimice prin inhalare de gaze nocive . . . 513
16.2. Bronhopneumopatii induse de materiale plastice . . . 520
16.3. Alte pneumopatii ocupaționale . . . 522
16.4. Pneumonia de iradiere . . . 523

17. SARCOIDOZA (B.B.S.) (V. Moisescu, Alexandra Centea) . . . 525

18. PNEUMOPATIILE INTERSTIȚIALE FIBROZANTE (O. Bercea) . . . 546

19. BOLILE SURFACTANTULUI ALVEOLAR (Z. Barbu) . . . 572

19.1. Suferința respiratorie prin membrane hialine a nou-născutului . . . 573
19.2. Proteinoza alveolară . . . 575
19.3. Microlitiaza alveolară . . . 577

20. ANOMALIILE ȘI MALFORMAȚIILE CONGENITALE BRONHOPULMONARE (C. Ionescu, P. Cucu) . . . 579

Anomalii și malformații bronhopulmonare sigur congenitale . . . 580
20.1. Scizurile și variațiunile scizurale . . . 580
20.2. Scizurile și variațiunile de diviziune bronșică . . . 583
20.3. Bronhia traheală . . . 584
20.4. Plămînul în oglindă . . . 585
20.5. Situs inversus . . . 586

Pag.
20.6. Stenozele bronşice congenitale 586
20.7. Fistulele eso-traheale şi eso-bronşice 587
20.8. Dilatația congenitală a traheei şi bronhiilor mari 588
20.9. Agenezia şi aplazia 588
20.10. Hipoplazia pulmonară 590
20.11. Sechestrațiile pulmonare 593
20.12. Emfizemul bulos gigant 596
20.13. Chisturile aeriene 598
20.14. Anomalii congenitale ale vaselor pulmonare 600

21. TUMORILE TRAHEOBRONHOPULMONARE BENIGNE (E. Zitti) . . 604

22. TUMORILE BRONHOPULMONARE MALIGNE (C. Anastasatu, Alex. Eskenasy, O. Popovici). 610

22.1. Cancerul bronhopulmonar primitiv 610
22.2. Cancerul pulmonar metastatic (secundar) 648

23. ATELECTAZIA PULMONARĂ (Al. Jelea) 675

24. PARTICIPAREA APARATULUI RESPIRATOR ÎN CADRUL ALTOR BOLI 679

24.1. Manifestări pulmonare în bolile de colagen (I. Gr. Popescu) . . . 679
24.2. Plămînul de şoc (G. Litarcek) 684
24.3. Septicemii şi alte boli infecțioase (M. Voiculescu) 691
24.4. Alte boli (V. Tacu, V. Năstasă) 694

25. ALTE BOLI PULMONARE MAI RARE 704

25.1. Amiloidoza primitivă a aparatului respirator (V. Moisescu) . . . 704
25.2. Microlitiaza alveolară a plămînului (V. Moisescu) 707
25.3. Luesul pulmonar (V. Moisescu) 708
25.4. Facomatozele pulmonare (V. Moisescu) 711
25.5. Bronhopneumonia subacută hilifugă cu reacția Bordet-Wassermann pozitivă (G. Rusu) 716
25.6. Pneumopatiile imuno-alergice iatrogene (G. Rusu) 717
25.7. Pleurita fără exsudat (uscată) (Al. Jelea) 721
25.8. Emfizemul unilateral nebulos al adultului (G. Rusu) 722

26. PLEUREZIILE SEROFIBRINOASE 725

26.1. Pleurezia serofibrinoasă tuberculoasă (O. Bercea) 725
26.2. Pleureziile netuberculoase (L. Gherasim) 737

27. PLEUREZIILE PURULENTE (C. Coman) 760

28. TUMORILE MALIGNE ALE PLEUREI (E. Zitti, V. Ciulavu) . . 780

29. PNEUMOTORAXUL SPONTAN (V. Golli) 786

30. TUMORILE MEDIASTINALE (C. Anastasatu, Fl. Barcan, Alex. Eskenasy) 793

30.1. Tumorile mediastinale benigne 796
31.2. Tumorile mediastinale maligne 812

Pag

31. BOLILE NETUMORALE ALE MEDIASTINULUI (C. Ionescu) 820

32. BOLILE PERETELUI TORACIC (E. Zitti, V. Ciulavu) 831

33. BOLILE DIAFRAGMULUI (C. Coman) 845

34. BOLI PULMONARE DE ORIGINĂ VASCULARĂ ȘI CARDIACĂ (D. Burnea) 853

35. INSUFICIENȚA PULMONARĂ (Șt. Duțu) 863

36. URGENȚELE APARATULUI RESPIRATOR (Z. Barbu) 885

37. PARTICULARITĂȚILE MORFOFUNCȚIONALE, FARMACOTERAPEUTICE ȘI PATOLOGICE LA BĂTRÎNI (Carmen Racoveanu) 898

38. IMPLICAȚII GENETICE ÎN PATOLOGIA PULMONARĂ (G. Diculescu) 917

39. BOLILE PULMONARE IMUNE (Gr. Algeorge) 931

1.

BAZELE DIAGNOSTICULUI ȘI TERAPIEI RESPIRATORII

Abordarea patologiei pulmonare atît de complexă presupune în prealabil o trecere în revistă, fie și doar în liniile lor generale, pe de o parte a structurii și reactivității aparatului respirator pe care îl grevează această patologie, și a fiziologiei respirației aproape constant alterată în diversele boli ale aparatului respirator, pe de altă parte a metodologiei de explorare a acestui aparat de importanță vitală, prin procedeele actuale clinice și de laborator: radiologice, scintigrafice, funcționale, bacteriologice, morfologice, bronhologice, biochimice, imunologice etc.

În același timp tratamentul bolilor, de care va fi vorba, necesită o reamintire, comună celor mai multe dintre ele, a elementelor de bază ale complexului de metode întrunite la ora actuală în noțiunea de „terapie respiratorie".

1.1. STRUCTURA ȘI REACTIVITATEA APARATULUI RESPIRATOR

Plămînii și căile aeriene intratoracice extra- și intrapulmonare reprezintă rezultatul dezvoltării în cursul ontogenezei embriofetale și postnatale — la om pînă la vîrsta de opt ani — a țesutului format prin coalescența mugurelui endodermal, plecat din intestinul primitiv superior, cu masa mezomezenchimală toracală în care se divide dihotomic continuu. În cursul acestei evoluții ontogenetice (fig. 1.1.1) se dezvoltă și se perfecționează structurile selecționate în cursul filogenezei aparatului respirator și se realizează cele trei mari componente invariante ale plămînului privit ca un întreg:

a) *căile aeriene* (bronhiile și bronhiolele), structurate pe verticala sistemului, reprezintă căile de pătrundere și de eliminare a aerului și a produselor vehiculate aerogen;

b) *lobulii și alveolele*, structurate pe orizontala sistemului, la nivelul cărora se face amestecul gazelor respiratorii (lobulii) și schimburile de

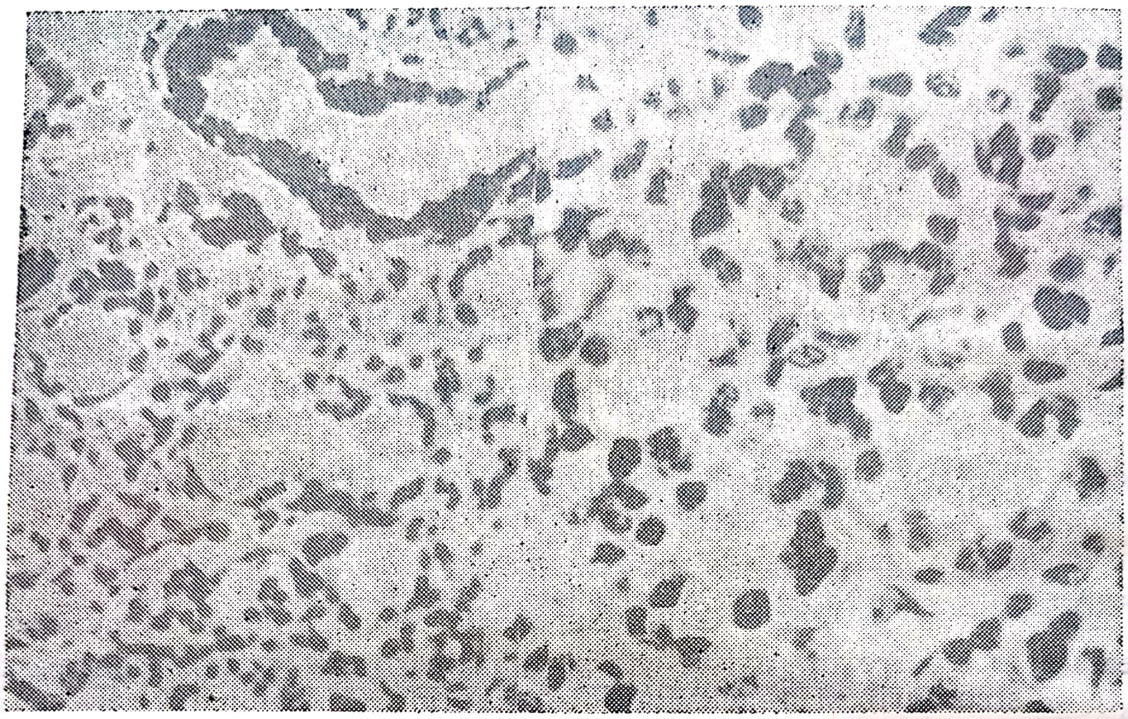


Fig. 1.1.1. — Dezvoltarea plămînului fetal de iepure: *stînga* 20 de zile bronhie musculară și lumene bronhiolare în masa mezenchimală; *dreapta,* 27 de zile, ducți alveolari limitați de celule epiteliale în masa mezenchimală.

gaze între spațiile aeriene intralobulare și sîngele din capilarele alveolare (pereții alveolari);

c) *teritoriile interlobulare* care concentrează conductele aeriene prelobulare, căile sanguine sistemice și funcționale, circulația de întoarcere venoasă și limfatică.

Dezvoltarea structurală a acestor componente include diferențierea și perfecționarea celulară a subsistemelor, dependența lor de înalta presiune a oxigenului, mecanismele proprii de apărare locală, particularitățile irigației sanguine și ale inervației, corelațiile cu vasele limfatice. La această dezvoltare concură alături de oxigen, excitantul specific al structurilor pulmonare, și produsele vehiculate pe căile aeriene și sanguine și în special antigenele, care determină dezvoltarea acumulărilor celulare subepiteliale și interlobulare care contribuie la reactivitatea plămînului adult. Această dezvoltare complexă conduce la precizarea funcțiilor și programului plămînului ca sistem, la condiționarea intrinsecă și extrinsecă a acestuia, la relativa independență și autonomie a plămînului, care se comportă ca un întreg (3).

În cursul acestei dezvoltări, plămînii dobîndesc forma și diviziunea lor macroscopică lobară și segmentară, corelate cu celelalte organe intratoracice și cu forma cutiei toracice, precum și cu diviziunea intrapulmonară a marilor conducte aeriene. Dacă, în acest cadru, cei trei lobi ai plămînului drept și cei doi ai celui stîng sînt bine individualizați, *segmentele* plămînului apar separate de căile sanguine și limfatice, ventilate de bronhii proprii; delimitarea lor anatomică nu este totdeauna facilă, mai ales din punct de vedere chirurgical, aceasta implicînd întreruperea unor căi, mai ales a celor limfatice. Segmentele plămînului își păstrează astăzi întreaga lor importanță în localizarea radiologică și bronhologică a proceselor pulmonare, dar practica chirurgicală a redus mult segmentectomiile, acestea făcîndu-se, în ultimii ani, numai în unele teritorii în care ventilația și irigația sînt mai bine individualizate, iar separarea de segmentele învecinate mai facilă și mai puțin urmată de complicații (culmen, lingula).

În cele ce urmează nu va fi descrisă structura căilor aeriene superioare (nas, faringe, laringe), care au o altă origine embrionară decît plămînii și căile aeriene intratoracice, dar al căror rol în activitatea aparatului respirator nu este deloc neglijabil. Aceste căi rețin la nivelul mucoaselor lor particulele cu mărime peste 10 microni vehiculate aerogen, și încălzesc aerul care pătrunde în trahee și bronhii. Pe de altă parte, aparatul limfoid nazofaringian blochează microorganisme ale căror antigene sînt antrenate aerogen în plămîn, unde determină sensibilizări ale structurilor mezenchimale bronhopulmonare și focalizează reacții de hipersensibilitate. Acestea intervin mai ales în patologia respiratorie a copilului și influențează în parte și dezvoltarea postnatală a aparatului respirator.

TRAHEEA ȘI BRONHIILE

Sînt conducte aeriene care asigură penetrarea și eliminarea aerului și a produselor vehiculate aerogen. Ele sînt structurate similar din punct de vedere calitativ, dar prezintă, pe măsură ce pătrund în plămîn, diferențe de ordin cantitativ care privesc, în special, cartilajele și glandele bronșice. Aceste conducte au o structură epitelio-mezenchimală, sînt acoperite pe fața lor internă de o mucoasă în care predomină celulele cilindrice ciliate și secretorii (începînd din a doua treime a traheii, pînă la care epiteliul este pavimentos, cel puțin în parte). *Corionul mucoasei (lamina propria)* este, normal, slab dezvoltat, dar bogat vascularizat și sensibil la acțiunile aerogene care afectează epiteliul. *Submucoasa* este mai bogat celulară, irigată sanguin și limfatic și conține glande submucoase, ale căror conducte de eliminare traversează *lamina propria* și epiteliul mucoasei. Dincolo de submucoasă se găsește cartilajul traheal și bronșic, unic pînă la un anumit nivel, în formă de potcoavă, care lasă liberă însă zona posterioară a conductelor, limitată numai de fasciculele musculare netede, care înconjură cartilajele și conductele; extracartilaginos se mai găsesc, în special în conductele mari, grupe de glande seromucoase. *Periferia* conductelor aeriene este formată dintr-un țesut mezenchimal relativ bogat celular, traversat în lungul conductelor, în special de arteriole, venule și limfatice; în *spațiul peribronșic* se constituie, în cursul ontogenezei postnatale, principalele acumulări histiolimfoide (așa-zisul *țesut limfoid asociat bronhiilor)*.

Structura epiteliului mucoasei (fig. 1.1.2) este predominant cilindrică și unistratificată, deși aparent se creează o etajare a nucleilor celulari: toate celulele epiteliului se inseră pe bazală. Elementele *cilindrice ciliate* sînt predominante cantitativ: prin mișcarea cililor se asigură deplasarea în sens cefalic a covorului mucos care acoperă întreaga suprafață *normală* internă a conductelor. *Celulele mucipare* sînt slab reprezentate de

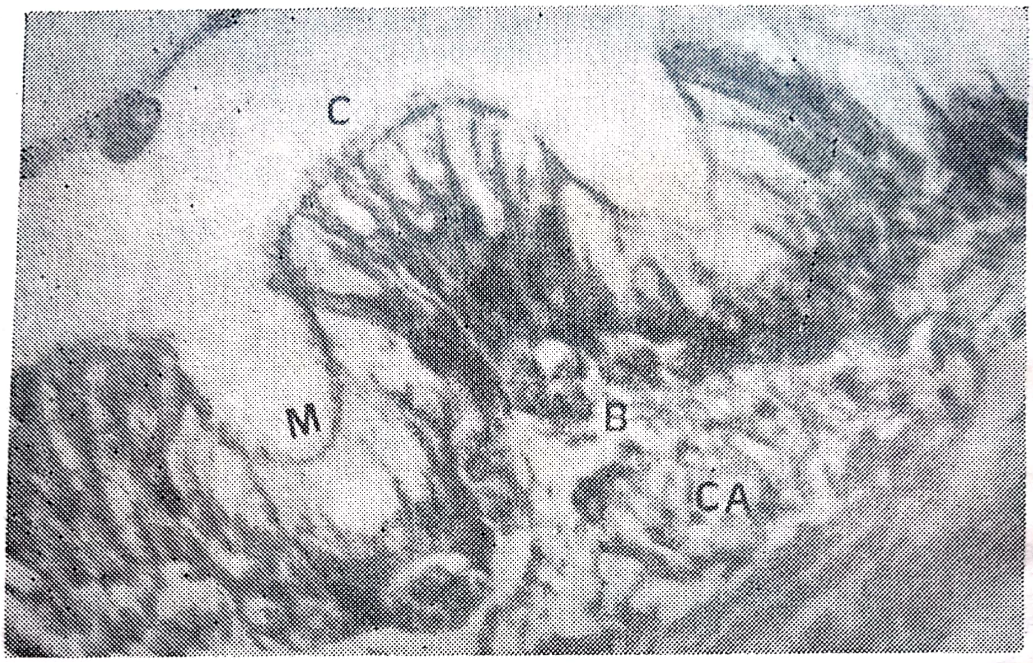


Fig. 1.1.2. — Epiteliu bronșic cu celule ciliate (*C*) și mucipare (*M*), celule bazale (*B*) și corion acelular (*CA*).

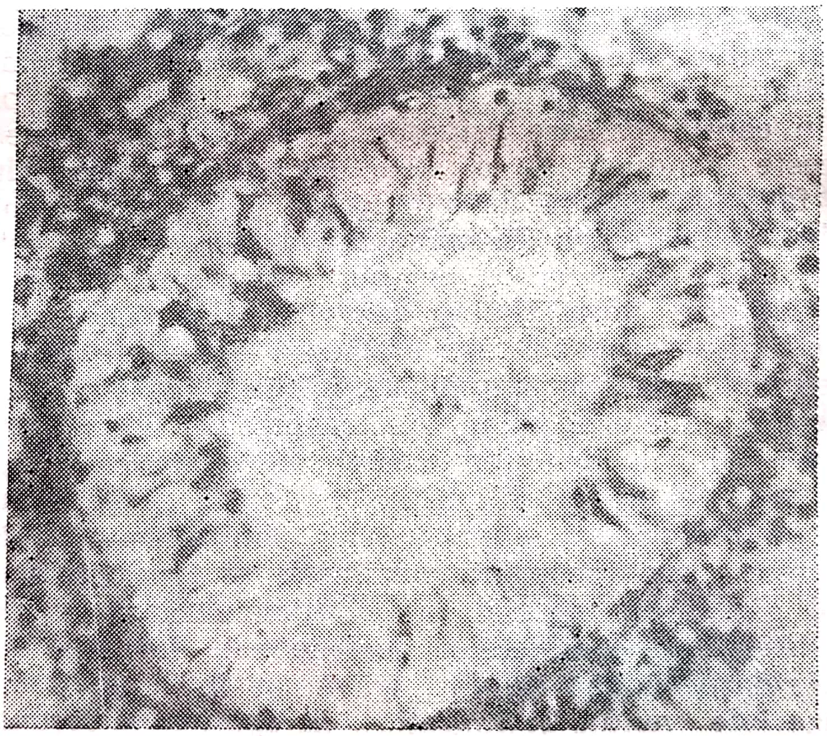


Fig. 1.1.3. — Bronhie musculară cu hiperplazie mucipară a epiteliului.

la naștere, și în condiții normale, ele asigură prin secreția lor stratul de mucus supracelular. În structura epiteliului se mai găsesc *elementele bazale și intermediare*, substratul celular al regenerării și diferențierii elementelor cilindrice ciliate și mucipare, precum și rare *elemente secretorii neciliate specializate* (celule Kultschitzky sau APUD). Celulele mucipare, foarte dependente în activitatea lor de poluanții aerogeni și de agenții parasimpaticomimetici, se diferențiază rapid, cîștigă în importanță, pe seama elementelor bazale și intermediare, dar și a celor secretorii și chiar ciliate, în cursul solicitărilor aerogene persistente: reacția lor cantitativă și calitativă *(reacția hipermucigenă)* constituie principala formă de apărare locală (fig. 1.1.3). Trecerea acestei reacții în domeniul patologicului este curentă și se însoțește de obicei de transformarea secreției, cu predominanța mucopolizaharidelor neutre în locul celor acide. Cum eliminarea secreției de mucus se face prin apocrinie și merocrinie, denudarea parțială a epiteliului este curentă, iar regenerările pot conduce la metaplazie, cu schimbarea stereotipului fundamental cilindric secretor: zonele epiteliale metaplaziate nu mai sînt acoperite de stratul de mucus și sînt ocolite în deplasarea acestuia.

Straturile subepiteliale conțin perivascular și perilimfatic un număr variabil de elemente mezenchimale reactive, care crește, în special, sub influența stimulărilor antigenice (histiocite, limfocite, plasmocite, eozinocite, mastocite, granulocite). Îmbogățirea celulară a straturilor subepiteliale este corelată predominant aerogen în cazul corionului mucoasei și vascular în cazul submucoasei și peribronhiei. *Glandele seromucoase* (fig. 1.1.4), ale căror ducți traversează submucoasa, corionul și epiteliul, furnizează o parte a mucopolizaharidelor acide și neutre care compun stratul de mucus: hipertrofia lor cu hiperfuncție conduce, pe de o parte, la îngroșarea peretelui bronșic și la hipersecreția mucipară. *Cartilajul traheal și bronșic* formează o structură unică pînă la nivel lobar, apoi se fragmentează și se reduce treptat, pînă la dispariție, la nivelul bronhiilor musculare.

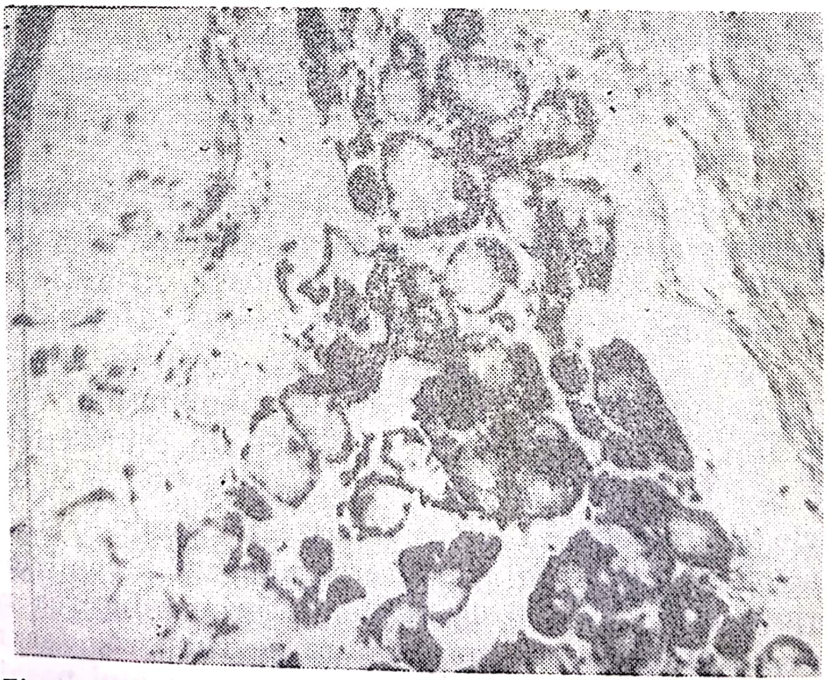


Fig. 1.1.4. — Glande seromucoase hipertrofice într-o bronhie cartilaginoasă.

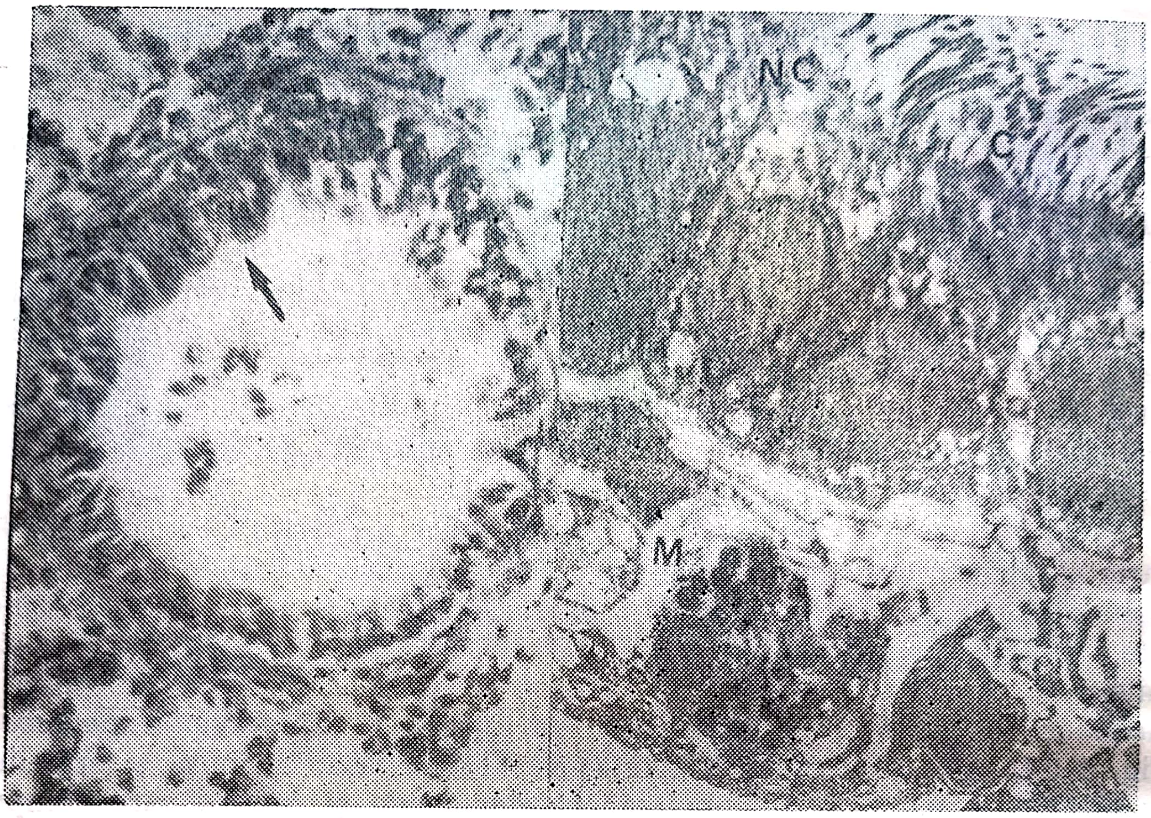


Fig. 1.1.5. — Bronhie musculară: *stînga,* predomină celulele cilindrice nesecretorii, pliuri ale mucoasei în zona de contracţie a musculaturii (săgeată); *dreapta,* ultrastructura arată elemente ciliate (*C*) şi nesecretorii neciliate (*NC*); subepitelial un mastocit (*M*).

Musculatura netedă a conductelor aeriene este foarte sensibilă la factori externi şi interni, contribuie la limitarea lumenului conductei prin contracţia sa, cu atît mai eficientă — în acest sens — cu cît se reduce mărimea cartilajului.

Simplificarea structurală a conductelor aeriene evoluează în paralel cu micşorarea diametrelor acestora şi cu reducerea numărului de celule epiteliale (4).

Bronhiile mici sînt caracterizate prin dispariţia cartilajelor şi a glandelor bronşice, prin reducerea diametrelor pînă în jur de 2 mm, ca şi prin reducerea numărului celulelor epiteliale pe circumferinţa conductei sub 800 elemente (fig. 1.1.5). La nivelul lor, eficienţa contracţiei musculare este maximă, iar răspunsul mucigen la agenţii aerieni mai lent.

Bronhiolele (intralobulare) se caracterizează printr-o simplificare şi mai accentuată a structurii, prin reducerea numărului celulelor epiteliale pe circumferinţă pînă sub 200 de elemente, prin reducerea reactivităţii mucigenetice şi întîrzierea ei; musculatura se subţiază, dar rămîne un criteriu de diferenţiere anatomică a structurii. La nivelul pasajelor bronhioloalveolare, celulele mucipare devin extrem de rare, iar epiteliul vine

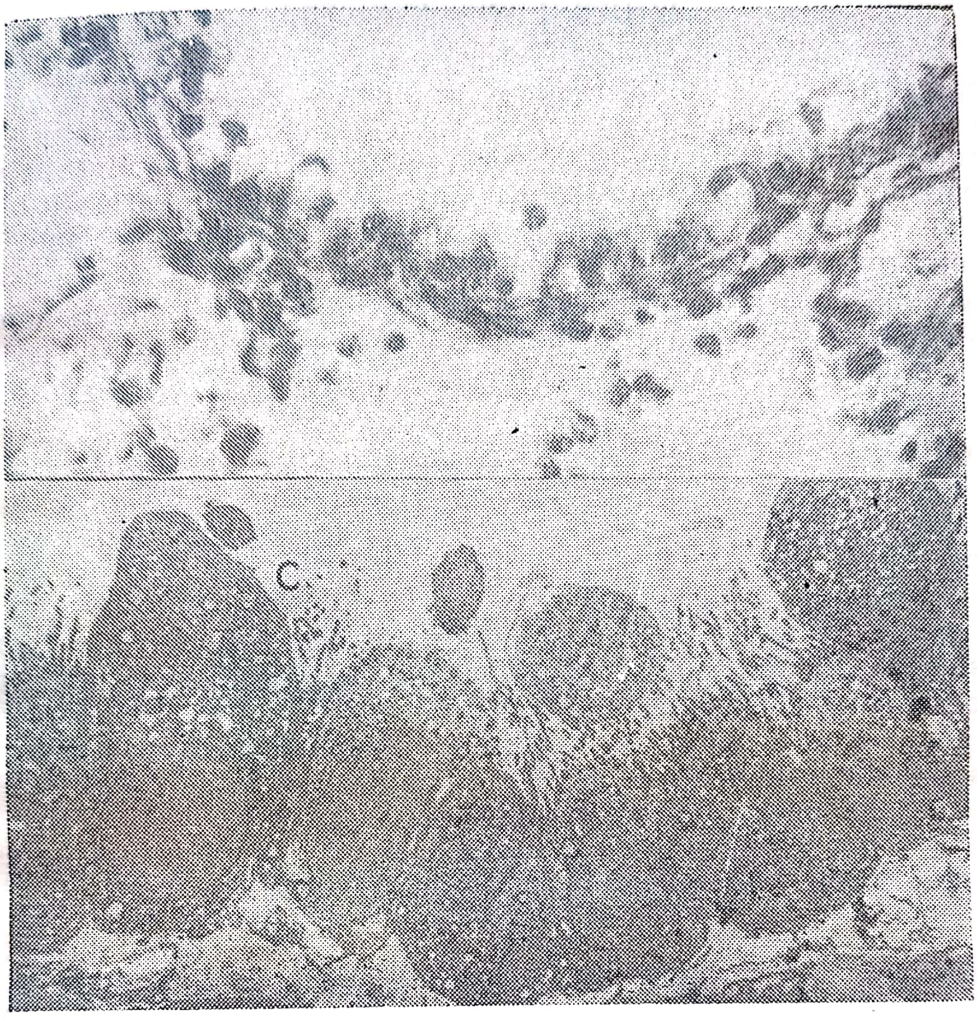


Fig. 1.1.6. — Bronhiolă intralobulară: *sus*, hiperactivitate a celulelor Clara care proemină în lumen; *jos*, ultrastructural, acelaşi aspect de depăşire a nivelului celular de către celulele Clara (C).

în contact direct cu un capilar (6) (fig. 1.1.6). Aceste zone de trecere sînt extrem de slab apărate din aceste motive, ca şi prin dificultatea participării macrofagelor alveolare la apărarea locală: din această cauză, pasajele bronhioloalveolare prezintă o mare vulnerabilitate, în special din partea gazelor toxice.

Întreaga *suprafaţă internă a conductelor aeriene* este acoperită de un dublu strat de mucus: unul imediat supracelular, mai fluid, în care bat cilii, şi unul supraiacent, luminal, mai dens; ambele straturi se deplasează în sens cefalic prin mişcarea cililor, contribuind astfel la apărarea şi epurarea locală de produsele vehiculate aerogen (particule mai mari de 3 microni) reţinute la suprafaţa mucusului. În acelaşi mod se elimină şi produsele provenite din zonele distale şi ajunse în cursul mişcărilor respiratorii dincolo de joncţiunea bronhioloalveolară. Straturile de mucus asigură totodată un mijloc de apărare împotriva gazelor toxice conţinute în aer, SO_2 în special, care se dizolvă în mare parte în mucus.

LOBULII ȘI ALVEOLELE

Reprezintă substratul diferențiat al funcției respiratorii propriu-zise, la acest nivel producîndu-se amestecul și schimburile gazoase. *Lobulii* (secundari, Miller) sînt delimitați de un schelet conjunctivovascular în care pătrunde o bronhie mică musculară, care, după o serie de bifurcări succesive, acinare și respiratorii, se continuă cu spațiile aeriene limitate de pereții alveolari.

Alveolele constituie, în acest cadru, întreguri morfofuncționale alcătuite din pereții alveolari (membrana respiratorie) și spațiul aerian delimitat: funcționalitatea întregului este condiționată de integritatea ambelor componente.

Pereții alveolari, structuri diferențiate pentru schimburile gazoase, reprezintă formațiuni simplificate la maximum, organizate în jurul unui capilar sanguin din circulația funcțională a plămînului, acoperit pe toate părțile de epiteliile alveolare (fig. 1.1.7):

— *alveolocitele mari granuloase* (*alveolocytus magnus* INA, pneumocitul granulos, celula epitelială de tip 2) sînt elemente cuboide, secretoare ale fosfolipidelor surfactantului alveolar și sursa de regenerare a tuturor alveolocitelor;

— *alveolocitele plane* (*alveolocytus plannus* INA, pneumocitul membranos, celula epitelială de tip 1) acoperă prin largile sale prelungiri citoplasmatice, sărace în organele, întreaga suprafață a alveolelor, inclusiv porii Cohn; împreună cu endoteliile capilarelor alveolare, aceste alveolocite asigură apărarea locală a pereților alveolari;

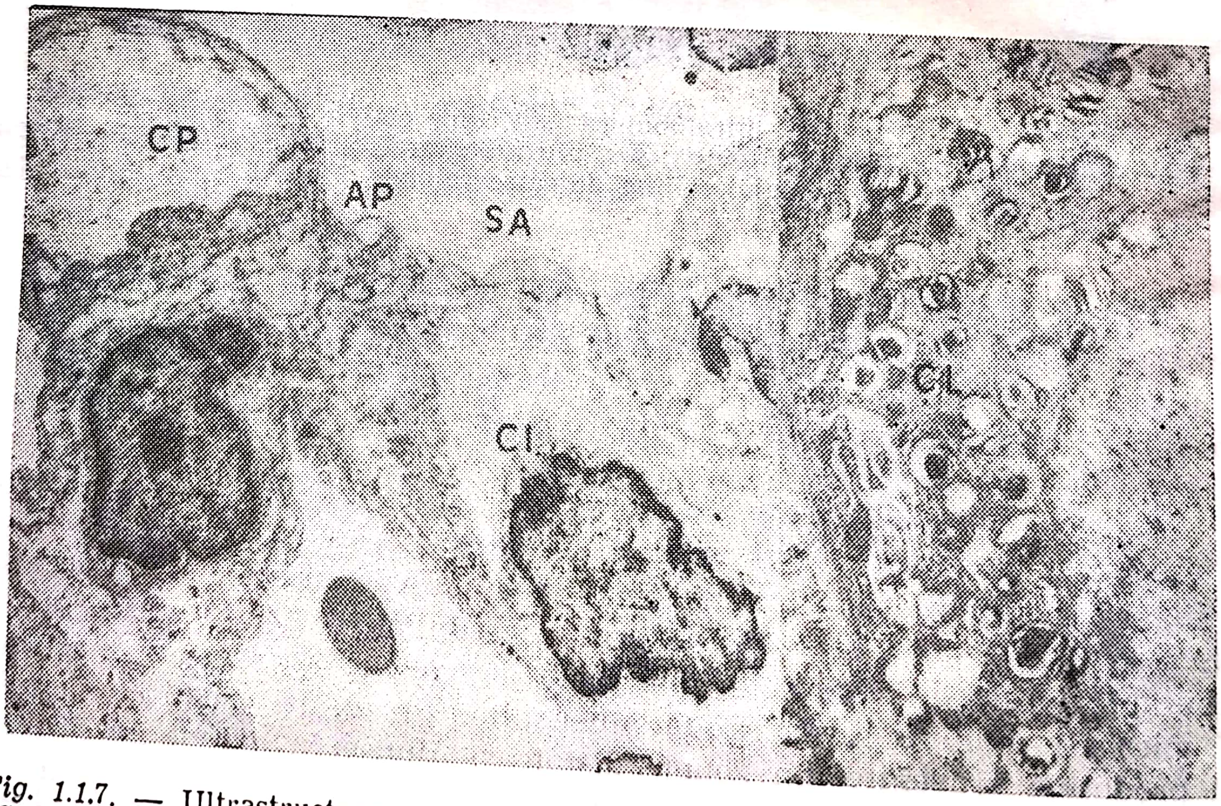


Fig. 1.1.7. — Ultrastructura peretelui alveolar: *stînga*, capilare (*Cp*), spațiu aerian (*SA*), celule interstițiale (*CI*), alveolocit plan, expansiune citoplasmică (*AP*); *dreapta*, alveolocit mare granulos cu corpi lamelați (*CL*).

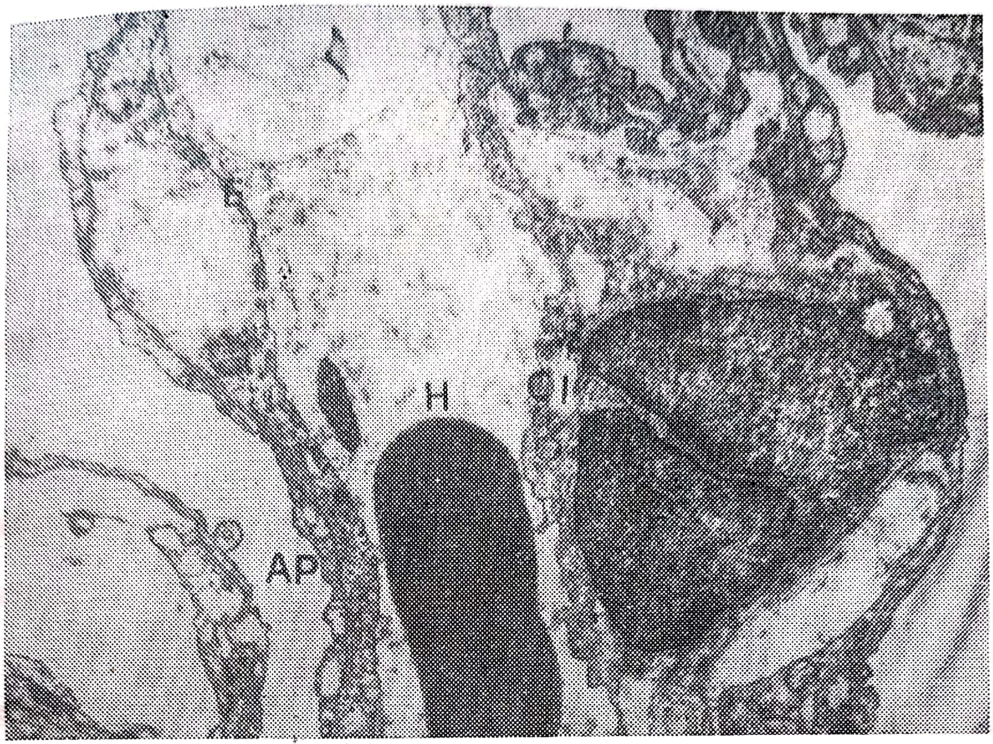


Fig. 1.1.8. — Ultrastructura peretelui alveolar: capilar sanguin conținînd o hematie (*H*), vezicule endoteliale (*E*), expansiuni citoplasmice ale alveolocitelor plan (*AP*), celule interstițiale (nucleu postmitotic) (*CI*).

— *alveolocitele viloase* (*alveolocytus villosus* INA, pneumocitul de tip 3) reprezintă numai 5% din celulele epiteliale și au un rol chemo- și tensioceptor local.

Alveolocitele sînt dispuse pe o membrană bazală; între aceasta și cea a capilarului există relații diferite zonal, de la unificarea totală pînă la existența lor separată delimitînd un *interstițiu alveolar,* în care se găsesc rare histiocite dormante și, la conjuncția pereților, fibrocite, ambele tipuri reprezentînd *celulele interstițiale* (fig. 1.1.8); histiocitele interstițiale dormante sînt sursa locală a macrofagelor alveolare. Numărul celulelor interstițiale poate crește, în special sub influența antigenelor, atît prin multiplicare, cît și prin inserția interbazală a monocitelor și limfocitelor circulante.

Suprafața alveolară este acoperită de un film de plasmă de 1—2 microni grosime, în care se concentrează fosfolipidele de origine alveolocitară, cu rol tensioactiv asupra peretelui alveolar, numit *surfactant.*

Spațiile aeriene alveolare (diametru aproximativ 150 microni) conțin fiziologic 1—2 macrofage alveolare la 10 alveole. În condițiile penetrării unui aer bogat în particule sub 3 microni, acestea incită direct sau indirect trecerea în spațiile aeriene a unui număr crescut de macrofage care plutesc pe filmul de lichid alveolar. Această *reacție macrofagică alveolară* reprezintă expresia mecanismului fundamental de apărare la acest nivel, dezvoltarea sa este stereotipizată, bifazică, iar producerea ei ubicuitară și reglată de un mecanism local de liberare.

Macrofagele alveolare reprezintă o populație de celule mezenchimale cu o dublă proveniență; unele sînt rezultatul activării histiocitelor interstițiale dormante și al celulelor sanguine inserate intraparietal; după inserție, acestea fac local un stagiu echivalent cu cîteva mitoze, se adaptează enzimatic la condițiile de hiperoxigenare locală și devin „pulmonare“. Al doilea grup de macrofage este reprezentat de contingentul sanguin care trece în spațiile aeriene fără să se oprească în peretele alveolar; ele rămîn neadaptate la condițiile locale, activitatea lor enzimatică fiind mai slabă decît a celor devenite „pulmonare“. Traversarea peretelui de către aceste celule pare să fie unul dintre elementele mecanismului local care reglează liberarea celulelor: traversarea este urmată de înmulțirea celulelor locale, ceea ce acoperă, secundar, solicitările aerogene. Dotate cu o largă gamă de hidrolaze, macrofagele alveolare au capacitatea de a prelucra produsele înglobate, de a evidenția determinanții antigenici, de a secreta proteaze de tipul colagenazei și elastazei, ca și factori activi asupra limfocitelor.

Membrana alveolocapilară este unitatea funcțională reprezentată de totalitatea structurilor pe care le traversează dinspre alveolă spre eritrocit și invers, gazele respiratorii în cursul procesului de difuzie. Ea este constituită din: surfactantul alveolar, epiteliul alveolar, interstițiul în care se află lichid extravascular și fibre conjunctive, endoteliul capilar, plasma și membrana eritrocitară. „Grosimea“ acestei membrane este normal în jur de 1 μm. Fibrozele pulmonare duc printr-o îngroșare a membranei de 5—15 μm la o creștere a rezistenței la difuzia alveolocapilară a gazelor respiratorii. Difuzia gazelor este perturbată și prin edem interstițial (în edemul pulmonar), în alveolitele alergice exogene și în leziunile pulmonare toxice prin noxe de inhalare.

ARIILE INTERLOBULARE

În aceste teritorii se concentrează căile aeriene prelobulare de diferite calibre, vasele circulației sistemice și funcționale, venele pulmonare și limfatice intralobulare. Aceste teritorii reprezintă sediul unor

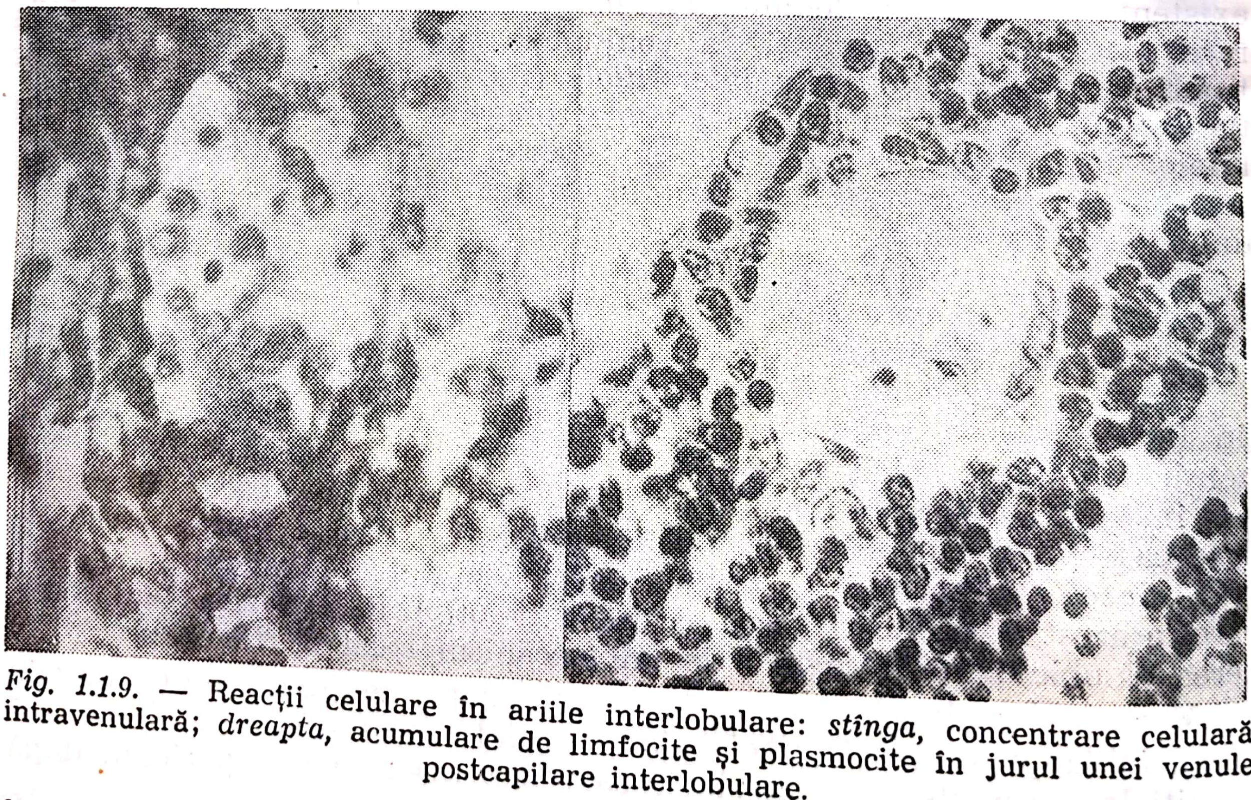


Fig. 1.1.9. — Reacții celulare în ariile interlobulare: *stînga*, concentrare celulară intravenulară; *dreapta*, acumulare de limfocite și plasmocite în jurul unei venule postcapilare interlobulare.

frecvente acumulări celulare histiolimfoide induse de vehicularea, predominant pe limfatice, a produselor deletere ale plămînului distal (fig. 1.1.9).

MICROVASCULARIZAȚIA PLĂMÎNULUI

Aparține pe de o parte *circulației sistemice,* ale cărei vase au o dispoziție peribronșică și se opresc în pereții bronșici (la toate nivelurile) și, pe de alta, *circulației funcționale* care pătrunde în lobuli atît peribronșic, cît și prin scheletul lobular și formează *rețeaua capilară parieto-alveolară.*

Circulația de întoarcere este unică, la ieșirea din lobuli formîndu-se venulele postcapilare și apoi venele pulmonare. Venulele postcapilare prezintă, ca și capilarele dealtfel, endotelii reactive cu capacitate pinocitotică și metabolică, acționînd în special asupra vasopresorilor (angiotensina, bradikinina), dar intervenind activ și în sinteze de tipul prostaglandinelor etc., sau în reținerea antigenelor circulante.

Vasele limfatice ale plămînului încep la nivelul interstițiilor alveolare (fără endotelii), în special la conjuncția pereților alveolari și la inserția lor pe scheletul lobular conjunctivo-vascular. Ele părăsesc lobulul atît pe cale peribronșică (limfaticele centrolobulare), cît și direct în ariile interlobulare (limfaticele periferice). Ele circulă apoi în atmosfera perivasculară și în peribronhie în sens cefalic, prezintă ramuri penetrante în submucoasa bronșică și numeroase anastomoze. În cele din urmă, vasele limfatice își varsă conținutul în limfoganglionii hilari și mediastinali, cu o anumită distribuție corelată cu parenchimul pulmonar drenat.

SISTEMUL LIMFOID AL PLĂMÎNULUI

Este reprezentat la naștere prin cîteva acumulări de celule histiolimfoide localizate în special juxtahilar. El se dezvoltă în special în viața postnatală, prin formarea pe traiectul limfaticelor a unor acumulări *neîncapsulate* de elemente limfoide, aparent în jurul unor histiocite preexistente; la nivelul acestor acumulări celulare se stochează produse deletere, antigene, particule inerte (cărbune, fier); aceste acumulări celulare se comportă ca neosubstraturi sensibilizate, ca surse locale de limfocite T și B, ca substraturi fibrilogenetice. *Infiltrațiile limfoide* (parieto-alveolare, subepiteliale și peribronhovasculare), ca și *neolimfoganglionii neîncapsulați* se formează mai ales la nivelul convergențelor limfatice, carenale sau intraparietale, uneori cu unificarea acumulărilor celulare din peribronhie, submucoasă și *lamina propria* și cîteodată cu invazia epiteliului bronșic (fig. 1.1.10).

INERVAȚIA PLĂMÎNULUI

Metodele histologice și histochimice au evidențiat în structura plămînului atît nervi, cît și terminații nervoase colinergice și adrenergice, care ajung intercelular, în epiteliile bronșice și vase, pereții alveolari

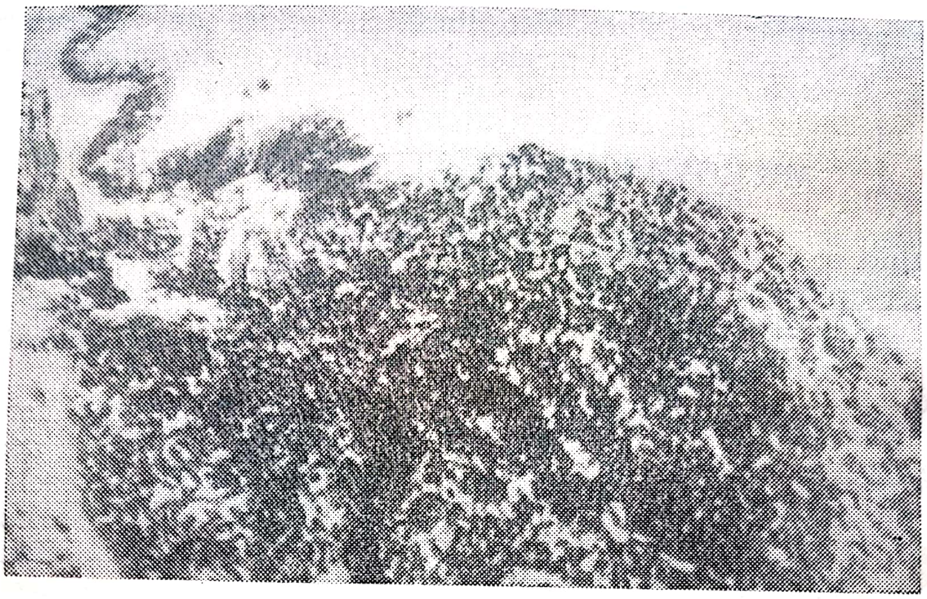


Fig. 1.1.10. — Nodul limfoid subepitelial într-o bronhie mică, dezvoltat în jurul limfaticelor.

etc. Activitatea secretorie a elementelor epiteliale bronhopulmonare este dependentă de inervația parasimpatică.

În genere, se apreciază că participarea inervației la dezvoltarea reacțiilor intrapulmonare este limitată mai ales la intervenții locale, prin intermediul mediatorilor chimici specifici, structurile pulmonare fiind mai sensibile la vasopresori.

PLEURA

Este o structură epitelioconjunctivă derivată din elementele ectomezenchimale care au îmbrăcat cavitatea generală a organismului. Ea acoperă atît suprafața externă a plămînilor (pleura viscerală), cît și fața internă a cutiei toracice (pleura parietală). Delimitarea externă a mediastinului este, de asemenea, considerată ca aparținînd pleurei mediastinale, în alcătuirea căreia intră, bineînțeles, și pleura viscerală care învelește fețele mediane ale plămînilor.

Pleura viscerală este mai subțire decît cea parietală și se compune dintr-un strat de elemente conjunctive străbătut de capilare sanguine, ca și de vasele limfatice plecate din lobulii corticali, și care ajung pe cale subpleurală la limfoganglionii hilari; această structură conjunctivovasculară este acoperită pe fața liberă a pleurei de un monostrat de mezotelii secretorii de mucopolizaharide acide. Originea ectomezenchimală a mezoteliilor le conferă posibilitatea de a diferenția elemente secretorii în formațiuni adenoide, ca și elemente colagenoformatoare, de tip fibroblastic: această dublă potențialitate se exprimă în condițiile proliferărilor mezoteliomatoase.

Pleura parietală este mai bogată conjunctivo-vascular decît cea viscerală, mai groasă, trimite fascicule conjunctive între grupele de fibre musculare intercostale, iar pe fața internă, liberă, este acoperită de mezotelii.

Leziunile inflamatorii al pleurelor determină, de obicei, exsudări lichidiene și celulare (mezotelii, macrofage, limfocite etc.), iar la nivelul zonelor denudate de mezotelii se produc aderențe între pleura parietală și cea viscerală; la nivelul acestor aderențe, circulația sanguină și limfatică se face dinspre pleura parietală spre cea viscerală, contribuind, pe această cale, la metastazarea intrapulmonară a neoplaziilor peretelui toracic, ale glandei mamare etc.

REACTIVITATEA STRUCTURILOR BRONHOPULMONARE

Analiza reactivității componentelor structurale ale plămînului se referă atît la elementele izolate sau grupate (epitelii și celule mezenchimale), cît și la formațiunile organizate (pereți alveolari, bronșici, arii interlobulare etc.). Această reactivitate depinde, în primul rînd, de consecințele organogenetice ale coalescenței epiteliomezenchimale, care determină corelații directe sau indirecte între diferitele celule bronhopulmonare și căile aeriene și sanguine, căile majore de relație ale sistemului cu mediul său. Această relație supune structurile bronhopulmonare epiteliomezenchimale la acțiunea zilnică a aproximativ 160 de litri aer încărcați cu numeroase particule și gaze, inerte sau active, vehiculate pe căile aeriene, precum și la întregul *output* cardiac, plămînul fiind singurul organ din economie care este traversat de totalitatea sîngelui, metaboliților, hormonilor etc.

În cadrul acestor relații, structurile bronhopulmonare își diferențiază mecanisme de apărare proprii, active la diferite niveluri și între anumite limite:

a) **Apărarea mucociliară,** activă pe întregul arbore respirator pînă la nivelul bronhiolelor respiratorii, este asigurată de dublul strat de mucus care acoperă epiteliile și care este deplasat în sens cefalic de mișcarea cililor celulelor bronșice; acest mecanism de apărare reține particulele între 3 și 15 microni, care sînt fixate pe suprafața stratului de mucus, precum și unele gaze solubile la acest nivel, de tipul SO_2. Acest mecanism de apărare poate fi perturbat prin akinezii congenitale sau diskinezii dobîndite ale cililor și prin anomalii de secreție a mucusului.

b) **Apărarea macrofagică,** activă în spațiile aeriene intralobulare, este asigurată de macrofagele pulmonare liberate din pereții alveolari, precum și de un contingent de monocite tinere circulante care traversează peretele alveolar în prima fază a stereotipului reacției macrofagice. Acest mecanism reține particulele mai mici de 3 microni ajunse în aerul alveolar, ca și detritusurile celulare; capacitatea bactericidă a macrofagelor este mai redusă decît cea a granulocitelor, primele fiind lipsite de sistemele NADP-NADPH-oxidazice. De aceea prelucrarea intramacrofagică a produselor endocitate este limitată, uneori existînd posibilitatea multiplicării intracelulare a unor microorganisme (micobacteriile, de exemplu).

c) **Apărarea proprie a pereților alveolari** este activă împotriva unor gaze și particule sub 1 micron, vehiculate aerian sau sanguin și este asigurată de endoteliile capilarelor alveolare și în al doilea rînd de alveolocitele membranoase.

d) **Apărarea mezenchimo-vasculară** este activă la nivelul structurilor subepiteliale și interstițiale, în condițiile depășirii epiteliilor de către factorii nocivi, și asigurată de histiocite, celule adventiceale, endotelii, elemente limfoide și plasmocitare etc. Acest mecanism este solicitat de microorganisme și antigene, de particule fine, ca și de substanțe chimice solubile.

În general, tractul respirator dispune de numeroase mecanisme de apărare față de noxele exogene ce pătrund într-însul. Aceste mecanisme pot fi grupate în trei categorii:

— *Mecanisme neimunogene* — *fizice:* apărarea mucociliară și tusea; *umorale:* lizozimul, lactoferina, interferonul, prezente în secreția bronșică și *celulare:* fagocitoza.

— *Mecanism imunogen nespecific* reprezentat de anticorpii naturali.

— *Mecanisme imunogene specifice: umoral* reprezentat de Ig A secretorie și de Ig G și Ig M circulante și *celular* constituit de limfocite, macrofage și alveolocitele membranoase.

Mecanismele fiziologice de apărare locală sînt depășite dincolo de anumite limite, specifice fiecăruia. Dispunerea lor pe verticala căilor aeriene face ca mecanismele subiacente să fie supuse la acțiunea agenților, atunci cînd mecanismul supraiacent este depășit cantitativ și calitativ (din cauza abundenței solicitanților sau a incapacității mecanismului de a răspunde). În aceste condiții de suprasolicitare cantitativă și calitativă, de eventuală deficiență funcțională a mecanismelor în anumite arii (prin leziuni preexistente: zonele metaplaziate ale epiteliului bronșic nu sînt acoperite de mucus), mecanismele de apărare fiziologică se pot transforma relativ ușor în mecanisme patologice de autoîntreținere și, uneori, și de autoagresiune (multiplicarea germenilor, persistența particulatelor etc.), care contribuie la dezvoltarea proceselor cronice și intervin activ în diverse faze ale acestora.

Existența la nivelul structurilor bronhopulmonare *a celei mai mari presiuni parțiale a oxigenului din întregul organism* este unul din factorii care determină diferențierea morfofuncțională a unor structuri (pereții alveolari), cărora le condiționează funcționalitatea și menținerea nivelului de diferențiere. Această condiționare se exprimă, în compoziția dominantă de 3/4 celule mezenchimale, printr-o activitate enzimatică diferențiată, în care calea metabolică Emden-Meyerhoff-Parnas, fosforilarea oxidativă și șunturile pentozice constituie, în condițiile patologiei umane și experimentale a aparatului respirator, ceea ce se numește „componenta aeriană“ a patogeniei proceselor: ea conferă acestor procese caracterul de *pulmonar* (leziunile declanșate pe cale sanguină manifestă caractere mult mai generale, de tip capilar, și mai puțin caractere specifice *pulmonare).*

Acțiunea nocivă a poluanților aerieni, particulați și gazoși, antrenează pe căile aeriene, în funcție de reținerile de la diferite niveluri, *reacții hipersecretorii mucigene,* care reprezintă exacerbarea mecanismului fundamental de apărare locală, și care se caracterizează prin înmulțirea relativ rapidă a numărului celulelor mucipare în epiteliile bronșice pînă la 1 : 1 cu cele ciliate (la animalele *germ free* și trăind în mediu steril, numărul celulelor mucipare nu depășește 1%; în condiții de poluare medie, ele

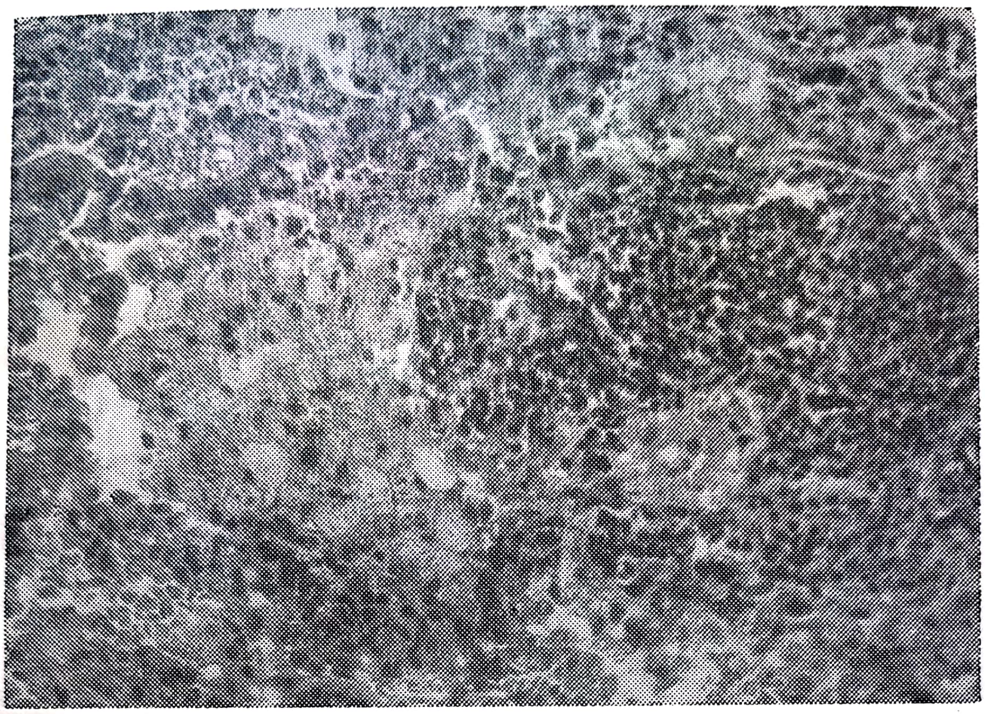


Fig. 1.1.11. — Pneumonită postobstructivă cu mase lipospongiocitare și lumenele bronhioloalveolare și elemente limfoide interstițial.

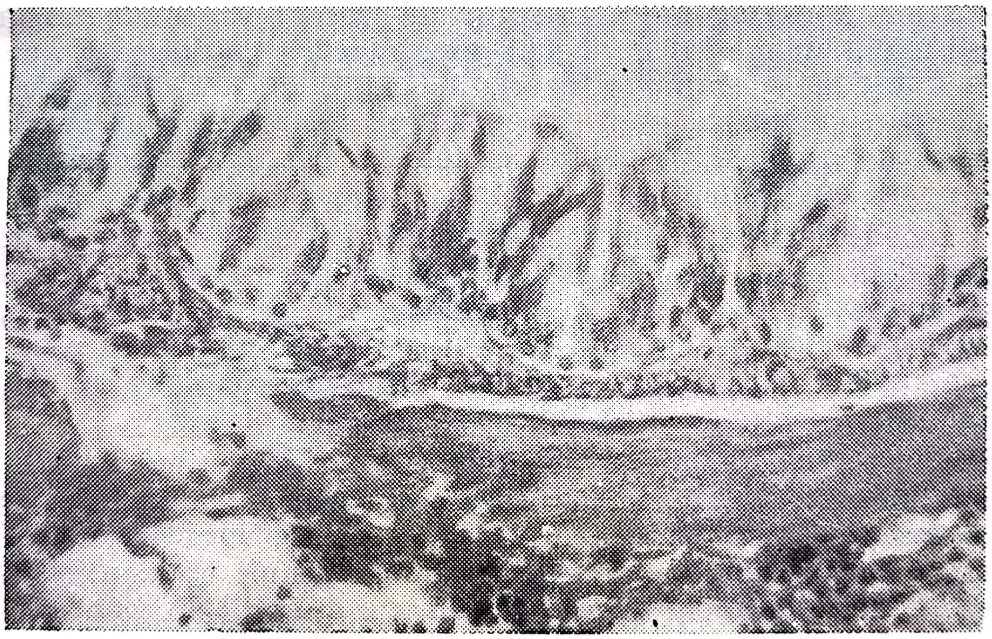


Fig. 1.1.12. — Hipermucigeneză în epiteliul unei bronhii mari, cu celularizare a corionului și submucoasei.

ajung la aproximativ 20%) (fig. 1.1.11 și 12). Cum hipersecreția de mucus se însoțește de eliminare prin apo- și mai ales merocrinie, cu distrugerea polului apical al celulelor, denudarea suprafețelor devine frecventă atunci cînd reacția mucipară este întreținută. În orice caz, o reacție regenerativă urmează primei, mai ales pe seama celulelor bazale ale epiteliului

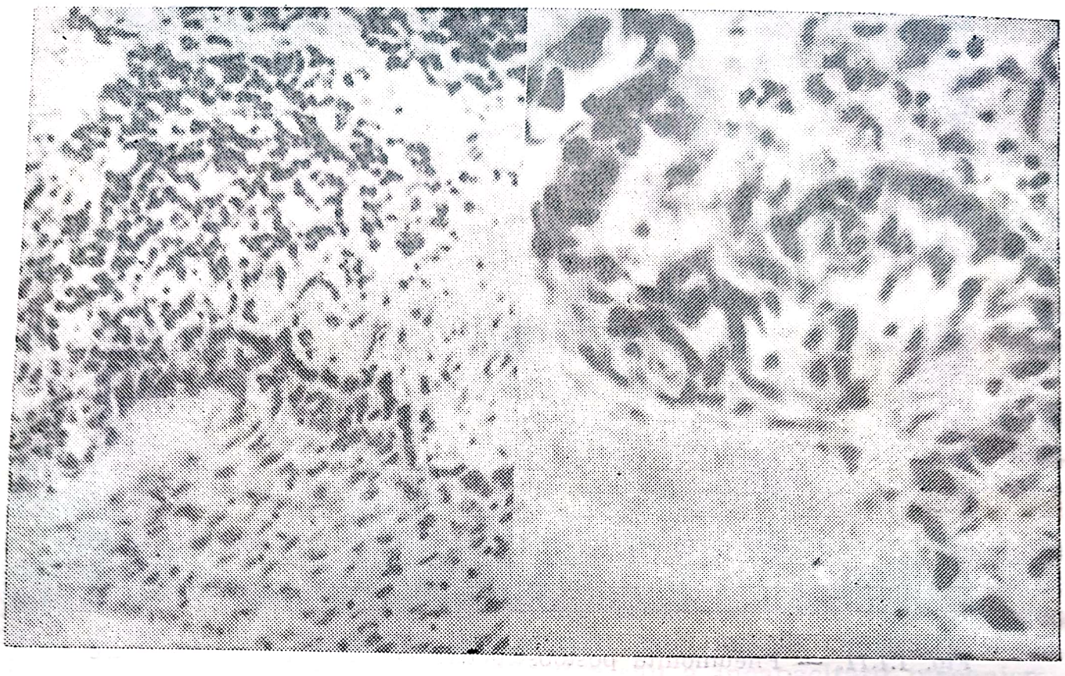


Fig. 1.1.13. — Metaplazie epidermoidă a epiteliului bronșic.

și așa-ziselor „intermediare", identificate recent ca celule cu granule secretorii mici, ambele categorii mai puțin afectate de denudare, ca unele care nu ajung la suprafață. Uneori, în cursul acestor regenerări și în condițiile persistenței acțiunii unor factori metaplazici în aerul vehiculat, se poate produce metaplazia epiteliilor, pe tipul celular bazal, sau mai des pe cel epidermoid, slab keratinizat (fig. 1.1.13).

Prin zonele denudate pătrund subepitelial agenți nocivi, particule și gaze, care determină, de cele mai multe ori, reacții de apărare mezenchimală, cu acumulări locale de histiocite, limfocite, granulocite, eozinocite, mastocite și plasmocite, în *lamina propria* și submucoasă. Compoziția celulară predominantă a acestor acumulări depinde de cantitatea și calitățile fizico-chimice și biologice ale agenților.

În cursul unor contacte cu agenți virali sau bacterieni se poate produce și formarea crescută de Ig A secretor, prin cuplarea Ig A seric cu „piesa secretorie" sintetizată de celulele epiteliale bronșice, cu eliminarea acestei imunoglobuline la suprafața mucusului, unde exercită acțiuni specifice față de unele microorganisme.

Depășirea zonelor apărate de mecanismul mucociliar permite pătrunderea în lobulii pulmonari a factorilor nocivi în cantități mai mari și cu dimensiuni mai mari decît cele obișnuite acestui nivel de organizare morfofuncțională. Intralobular se declanșează, în aceste condiții, *reacția macrofagică alveolară*, care blochează în special agenții particulați (fig. 1.1.14). Pe de altă parte, în funcție de calitățile agenților, a gazelor în special, se produce leziunea pasajelor bronhioloalveolare (mai puțin apărate prin lipsa celulelor mucipare la acest nivel, greu atins și de macrofagele alveolare înainte de endocitarea particulelor), ca și *agresiunea*

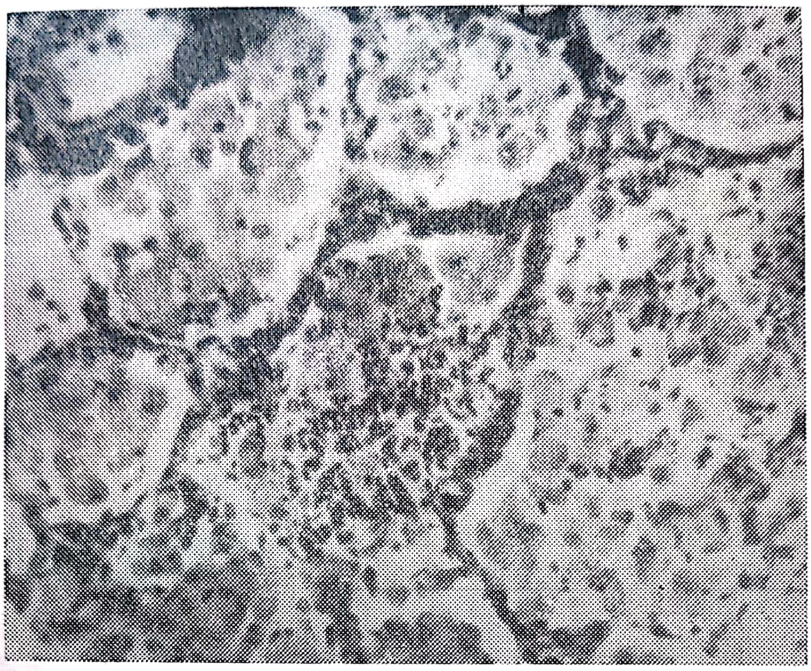


Fig. 1.1.14. — Reacție macrofagică alveolară și acumulare de granulocite printre ele în cursul unui fenomen Arthus aspergilar experimental.

alveolară. Ambele aceste reacții locale intralobulare trec ușor din limitele răspunsului fiziologic la suprasolicitări în cel al patologicului: mecanismele fiziologice de apărare se transformă în mecanisme patogenice. În aceste condiții, reacțiile macrofagice se organizează granulomatos, în timp ce injuriile alveolare reduc suprafețele de schimb respirator prin distrugerea definitivă fără regenerare a pereților alveolari și prin acumulări celulare intraparietoalveolare în zonele mai puțin afectate.

Organizarea granulomatoasă a reacțiilor macrofagice alveolare, fenomen cu largi implicații patologice, cunoaște ca prim factor determinant acumularea intralobulară a unui număr mare de macrofage care nu poate scădea prin eliminarea pe cale bronșică în ritmul acumulării, indus de persistența penetrării de particule, de reducerea motilității lor ca urmare a endocitozei particulelor și, adesea, ca urmare a intervenției unei limfokine, factorul de inhibiție a migrării macrofagelor (MIF). Ca o consecință imediată a prezenței în număr mare a macrofagelor în spațiile aeriene și a persistenței implicării la nivel înalt a mecanismului complex de liberare a macrofagelor, se produc și leziuni ale capilarelor parieto-alveolare. Ieșirea macrofagelor din capilare se face numai la nivelul joncțiunilor strînse interendoteliale, care în condițiile unor solicitări rapide și continue, nu se mai pot reface. Efectul imediat este regenerarea endoteliilor cu proliferarea intraalveolară a neocapilarelor, în masa de macrofage acumulate, pe care le organizează perivascular. Organizarea granulomatoasă a macrofagelor alveolare reprezintă un al doilea mecanism, după leziunile bronhiolelor intralobulare, care determină restructurarea parenchimului pulmonar, scoaterea din activitatea respiratorie a unor ansambluri mai mult sau mai puțin largi din parenchimul pulmonar.

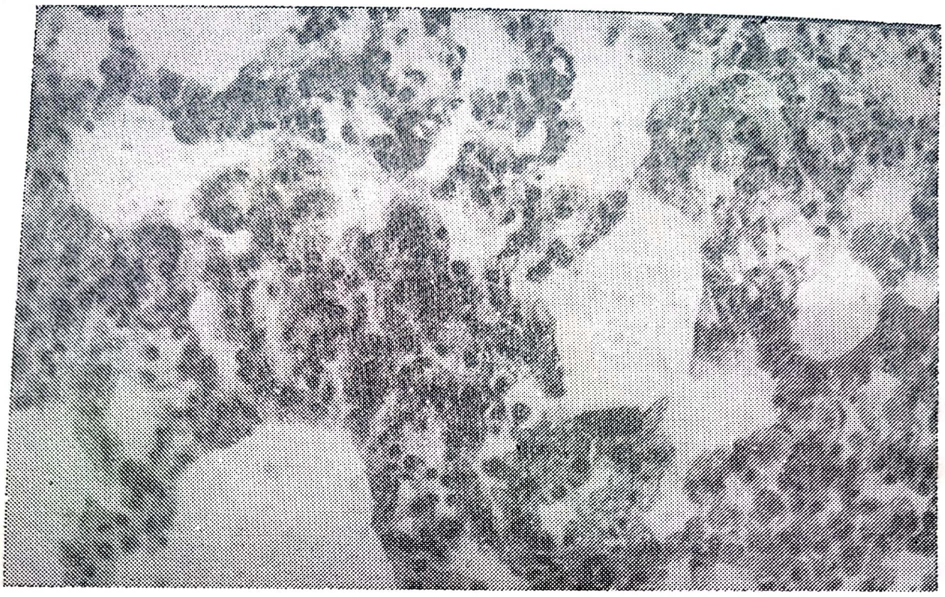


Fig. 1.1.15. — Acumulare celulară generalizată în pereții alveolari, leziune fundamentală prefibrotică.

Antigenele pătrund de cele mai multe ori ca atare, sau liberate după prelucrarea intramacrofagică a microorganismelor, și ajung la nivelul elementelor care asigură apărarea mezenchimo-vasculară și induc răspunsuri acumulativ-celulare și granulative. Acestea exprimă într-o primă fază *sensibilizarea mezenchimului pulmonar la antigene,* caracterizată cantitativ prin creșterea numărului de elemente mezenchimale cu aproximativ 30%, și calitativ prin acumularea de celule sensibilizate. Secundar, în condițiile atingerii unui anumit gradient de celule sensibilizate în ansamblul tisular afectat (pereți alveolari, atmosfera peribronșiolară, interlobuli), țesutul sensibilizat poate constitui sediul de dezvoltare al unor *reacții locale de hipersensibilitate.*

Asemenea răspunsuri, deosebit de frecvente în patologia bronhopulmonară infecțioasă și neinfecțioasă, interesează ariile intralobulare (pereții alveolari, bronhiile terminale și respiratorii), ca și cele extralobulare (atmosfera peribronhovasculară), cu fenomene exsudative și celular-acumulative, variate în funcție de tipul reacției de hipersensibilitate. Asemenea modificări evoluează mai rar spre resorbție și mai des spre fibroză. Aceste mecanisme de acumulare celulară (fig. 1.1.15) și fibrozele consecutive reprezintă modalități patogenice specifice, declanșate mai ales pe cale aeriană, dar și sanguină, care conduc și ele la reducerea structurilor diferențiate pentru funcția respiratorie și la restructurarea parenchimului pulmonar pe întinderi variabile.

Dacă majoritatea agenților patogeni care solicită reactivitatea structurilor bronhopulmonare pătrund pe cale aeriană, *calea sanguină* introduce în țesutul pulmonar agenți care vin în contact, în primul rînd, cu endoteliile capilarelor, arteriolelor și venulelor și determină lezarea acestora, antrenarea consecutivă în reacție a alveolocitelor plane, și conduc în final la acumulări celulare intra- și interlobulare, de obicei cu evoluție fibrozantă. De cele mai multe ori, agenții vehiculați pe cale sanguină provin din alte zone afectate ale organismului (rinichi, pleură etc.) și au capacități antigenice variate.

Căile limfatice ale plămînului, care încep la nivel intralobular și se continuă interlobular, în atmosfera bronhiilor și vaselor, conduc în afara lobulilor produse deletere, antigenice sau nu, care induc, în cursul transportului, acumulări de elemente limfoide mai ales peribronhovascular, intra- și mai ales extralobular, în ariile prevăzute cu histiocite. Nodulii limfoizi care se formează secundar, în asemenea condiții, *nu sînt încapsulați,* dar exercită toate funcțiile de stații limfoide de reținere a produselor vehiculate pe limfatice; cînd sînt vehiculate produse antigenice, se diferențiază la aceste niveluri limfocite T și B, care proliferează în cadrul unor foliculi secundari intranodulari. Reținerea de micobacterii și alte microorganisme la aceste niveluri este cunoscută, ca și reacțiile specifice induse local în aceste condiții. Dezvoltîndu-se mai ales extralobular, nodulii limfoizi comprimă și uneori chiar invadează lobulii învecinați, constituind un alt mecanism important de restructurare a parenchimului respirator.

Pe aceste diferite căi se dezvoltă între anumite limite impuse atît de calitățile agenților inductori, cît și de reactivitatea structurilor bronhopulmonare, *leziunile elementare ale plămînului,* care reflectă trecerea de la limitele fiziologice la cele ale patologicului. Această trecere este condiționată de o multitudine de factori, dintre care cei mai importanți sînt: cantitatea, nocivitatea și persistența agenților vehiculați pe căile aeriene sau/și sanguine, depășirea limitelor de activitate ale mecanismelor de apărare locală, starea de sensibilizare a mezenchimului pulmonar la antigene, leziunile preexistente etc.

Leziunile elementare ale plămînului sînt reprezentate prin:

a) **reacția patologică hipermucigenetică bronșică** cu toate consecințele și implicațiile ei loco-temporale asupra căilor aeriene și parenchimului ventilat;

b) **reacțiile exsudative, plasmatice și celulare,** bronșice și intralobulare, cu celularitate variată în funcție de calitățile agenților inductori (granulocite, macrofage, limfocite etc.), cu evoluție spre resorbție mai mult sau mai puțin avansată, necroză sau organizare granulomatos-fibroasă a teritoriilor afectate;

c) **reacțiile patologice macrofagice alveolare,** de cele mai multe ori cu organizare granulativ-fibroasă, blocarea definitivă a spațiilor aeriene interesate și restructurarea parenchimului;

d) **injuriile alveolare** cu distrugerea curentă a pereților alveolari sau cu reacții secundare acumulativ-celulare, cu evoluție de obicei fibrozantă;

e) **acumulările celulare reactive primare,** intralobulare, interlobulare, bronșic-subepiteliale și perivasculare, de obicei cu evoluție fibrozantă.

Aceste leziuni elementare coexistă în proporții variate în toate procesele patologice pulmonare.

Prin depășirea ariilor interesate inițial, sau prin combinarea acestor leziuni elementare, expresii ale reacțiilor structurilor bronhopulmonare în limitele patologicului, se dezvoltă *leziunile combinante,* ale unor structuri diferențiate (bronșite, lobulite etc.) în subsisteme ale plămînului și, uneori, chiar în teritorii mai largi. Ele conduc, de cele mai multe ori, la restructurarea celular-fibroasă a parenchimului pe întinderi variate, cu excluderea unor porțiuni de suprafețe de schimb respirator. Cu toată redundanța acestora, la un anumit moment excluderea lor devine manifestă și funcțional.

Cumularea, în anumite condiții corelate major cu căile de pătrundere intrapulmonară a agenților, acestor leziuni complexe conduce la dezvoltarea *marilor sindroame pneumopatice acute și cronice.* În cadrul acestor procese, predominant componenta aeriană structurală și condiționată este cea care conferă caracterele speciale *pulmonare,* la care coroborează, în proporții variate, componenta imunopatogenă și leziunile vasculare neimune și imune, mecanismele de restructurare a parenchimului, iar în cazul proceselor cronice și mecanisme de autoîntreținere și autoagresiune.

Reactivitatea structurilor bronhopulmonare, condiționată organogenetic și de factorii de mediu, aerogeni în special, se constituie astfel ca centrul solicitărilor și răspunsurilor care, dincolo de anumite limite, pătrund în domeniul patologicului. În esență, toate procesele au o componentă inițială reacțională, a cărei evoluție depinde, la un moment dat, de reactivitatea structurilor solicitate și de calitățile agenților. Limitele cantitative și calitative ale mecanismelor de apărare locală, atîta timp cît nu sînt depășite, asigură reactivitatea fiziologică a structurilor. Depășirea limitelor de activitate a mecanismelor de apărare locală conduce la hiper-, hipo- sau areactivitatea structurilor, cu toate implicațiile posibile — hipersecretorii, celularizante și fibrozante, hipoxice și ischemice etc.

Înțelegerea proceselor patologice ale plămînului, în ansamblul lor patogenetic, implică, de aceea, cunoașterea structurilor și a reactivității lor dependente, de pe o parte, de factorul lor diferențiator — presiunea parțială a oxigenului — și, pe de alta, de factorii exogeni și uneori și endogeni determinanți. Cu tot numărul mare de agenți patogeni existenți în mediul extern și în parte și în cel intern (consecutiv insuficienței morfofuncționale a unor organe și sisteme), *numărul și varietatea reacțiilor structurilor bronhopulmonare sînt relativ mult mai reduse.* Dezvoltarea acestor reacții este puternic stereotipizată ca efect al prelungitelor corelații temporale ale organismelor cu mediul, iar analiza structurală a proceselor scoate în evidență, cu mai multă sau mai puțină ușurință, fazele acestei dezvoltări stereotipizate a proceselor, caracterul determinat al fazelor, interrelațiile dintre fazele procesului, capacitatea acestor interrelații de a fi modificate de factori externi. Acestea condiționează eficiența intervențiilor terapeutice adecvate, care pot opri evoluția stereotipizată a proceselor pulmonare spre fibroze mai mult sau mai puțin extinse, dar cu reducerea funcției principale a structurilor bronhopulmonare, respirația.

BIBLIOGRAFIE

1. **Eskenasy Al.** — Immunomorphology and Immunopathology of the Lung. Edit. Academiei, Bucureşti, 1978.
2. **Eskenasy Al.** — Sistemul limfoid pulmonar. Dezvoltare şi implicaţii imunologice. Pneumoftiziologia, 1980, **29**, 129—136.
3. **Eskenasy Al.** — Pneumopatiile cronice. Condiţionare, morfopatologie, patogeneză. Edit. Academiei, Bucureşti, 1981.
4. **Eskenasy Al.**, **Eskenasy Monica** — Kinetics of mucous cells in bronchial and bronchiolar epithelia during aerogenic elicitation with aspergillary proteins. A quantitative cytologic study, Morphol. Embryol., 1975, **21**, 149—155.
5. **Hayek H. V.** — Die menschliche Lunge, ed. a II-a, Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York, 1970.
6. **Reid L. M.** — Influence of the pattern of structural growth of lung on susceptibility to specific infections diseases in infants and children, Pediat. res., 1977, **11**, 210—215.
7. **Weibel E. R.** — Morphological basis of alveolar-capillary gas exchanges, Physiol. Rev., 1973, **53**, 419—495.
8. **Williams M. C.** — Development of the alveolar structures of the fetal rat in late gestation, Fed. Proc., 1977, **36**, 2 553—2 559.

1.2. FIZIOLOGIA RESPIRAŢIEI

Respiraţia este procesul de schimb gazos dintre mediul înconjurător şi celulele în care se desfăşoară metabolismul. Pentru a uşura descrierea procesului, respiraţia poate fi divizată în trei etape: 1) schimbul gazos între mediul ambiant şi sîngele din capilarele pulmonare — *respiraţia pulmonară;* 2) transportul gazelor de către sînge; 3) schimbul gazos dintre sînge şi celule — *respiraţia celulară.*

1.2.1. RESPIRAŢIA PULMONARĂ

Respiraţia pulmonară se îndeplineşte prin conlucrarea a trei mecanisme: — ventilaţia pulmonară;

— perfuzia cu sînge a capilarelor pulmonare;

— difuziunea gazelor prin membrana alveolocapilară.

VENTILAŢIA PULMONARĂ

Este procesul care dă naştere unui flux de aer alternativ între atmosfera înconjurătoare şi spaţiile alveolare. Mişcarea aerului este rezultatul modificărilor de volum ciclice şi ritmice ale aparatului toracopulmonar. Un ciclu ventilator este constituit dintr-o fază de expansiune inspiratorie şi o fază expiratorie de revenire la volumul iniţial. În ventilaţia spontană de repaus, inspiraţia este determinată de contracţia muşchilor inspiratori, în primul rînd a diafragmului; expiraţia se face pasiv, prin revenirea elastică a ţesutului pulmonar, întins în timpul inspiraţiei; în mişcările expiratorii ample ori în cele forţate se adaugă contracţia muşchilor expiratori.

Plămînii pot fi asemuiţi unei pompe al cărei motor sînt muşchii ventilatori. Ca la orice pompă se studiază:

— dimensiunile statice: volumele şi capacităţile pulmonare, a căror mărime condiţionează performanţele pompei;

— dinamica sau relaţia dintre mişcarea pompei şi forţele care o produc;

— cinematica sau performanţele pompei pulmonare, apreciate ca debite de aer.

Volumele şi capacităţile pulmonare sînt mărimi anatomice, nu funcţionale, dar modificarea lor perturbă ventilaţia.

Definiţiile, metodele de determinare, valorile normale, sensul abaterilor patologice şi interpretarea lor sînt prezentate în capitolul „Explorarea funcţională pulmonară".

Dinamica ventilaţiei. Creşterea volumului toracopulmonar şi fluxul de aer dintre atmosferă şi alveole căruia îi dă naştere sînt mişcări determinate de forţa (presiunea) generată de contracţia muşchilor inspiratori (presiunea aplicată, sau presiunea motrice ori eficace). Presiunea aplicată trebuie să fie suficient de mare pentru a înfrînge toate presiunile care se opun mişcării aparatului toracopulmonar. Presiunile opozante depind de proprietăţile mecanice ale amestecului gazos ventilat, ale plămînilor şi ale toracelui: elasticitatea, rezistenţa prin frecare (sau fricţională) şi inerţia. Ele sînt:

— *presiunea elastică* (presiunea de retracţie elastică sau reculul elastic), care ia naştere în ţesuturile elastice din plămîni şi din torace, dar şi la suprafaţa alveolelor, prin jocul tensiunii superficiale; ea se opune variaţiei volumului pulmonar;

— *presiunea vîscoasă* determinată de rezistenţele prin frecare care iau naştere în conducte la trecerea curentului de aer şi în ţesuturile neelastice ale plămînilor şi ale toracelui, ca opoziţie la fluxul de aer;

— *presiunea inerţială,* care se opune la accelerarea mişcării moleculelor gazoase şi a ţesuturilor toracopulmonare. Ultima este foarte mică şi poate fi neglijată.

În clinică se evaluează reculul elastic al plămînilor şi rezistenţa la fluxul de aer în căile aerifere şi în ţesuturile neelastice pulmonare. Rezistenţele opuse de peretele toracic sînt greu de studiat în clinică şi, în plus, nici nu au — din punctul de vedere al diagnosticului bolilor toracopulmonare — importanţa presiunilor opozante care iau naştere în celelalte două părţi constituente (gaz şi plămîni) ale sistemului toracopulmonar.

Presiunea elastică pulmonară sau reculul elastic al plămînilor („elasticitatea" pulmonară) se apreciază cu ajutorul unor indici derivaţi din curba volum-presiune pulmonară statică; aceasta este reprezentarea grafică a relaţiei dintre volumul pulmonar şi presiunea transpulmonară (diferenţa de presiune dintre gură şi spaţiul pleural — presiunea pleurală fiind măsurată cu o sondă în esofag); în condiţii statice (deci cînd prin căile aerifere nu trece aer ori curgerea aerului se face foarte lent), raportul dintre volumul curent şi variaţia de presiune transpulmonară care a provocat mobilizarea lui ($\Delta V/\Delta P$) măsurate în expiraţie, poartă numele de *complianţă pulmonară statică* şi reflectă proprietăţile elastice pulmonare. Acestea mai pot fi analizate măsurînd presiunea pleurală (prin corespondența ei esofagiană) la sfîrșitul unei inspirații complete — aceasta a fost numită *presiune inspiratorie maximă* — sau determinînd raportul dintre presiunea inspiratorie maximă și *CPT* (volumul de aer aflat în plămîni în momentul în care a fost măsurată); raportul se numește *coeficient de retracție elastică pulmonară*.

Complianța statică variază la normali cu volumul pulmonar: este mai mare la adulți decît la copii și la adulți cu *CV* mare decît la cei cu *CV* mică. Presiunea inspiratorie maximă și coeficientul de retracție elastică variază cu vîrsta, fiind mai mari la tineri decît la bătrîni.

Rezistența la flux se măsoară din raportul dintre presiunea care provoacă mișcarea și debitul de aer realizat: $R=Pres/\dot{V}$. În clinică se poate măsura fie rezistența la flux în căile aerifere, fie rezistența pulmonară la flux, care însumează rezistența opusă în conducte și rezistența opusă de țesuturile neelastice pulmonare. *Rezistența la flux în căile aerifere* se măsoară raportînd presiunea alveolară (*Palv* obținută prin pletismografie) la debitul de aer instantaneu (din momentul măsurării *Palv*). *Rezistența pulmonară la flux* se obține din raportul dintre presiunea transpulmonară dinamică (diferența dintre presiunea la gură și presiunea pleurală, din care s-a scăzut reculul elastic) și debitul de aer, înregistrate simultan, în condiție de ventilație spontană.

Rezistența la flux variază cu:

— volumul pulmonar: *R* este mare, cînd volumul este mic și viceversa;

— geometria căilor aerifere: *R* variază mai ales cu calibrul: crește cînd acesta se îngustează;

— regimul de curgere a aerului prin conducte: crește cînd se accentuează caracterul turbulent;

— mărimea fluxului (*R* crește).

Rezistența la flux în căile aerifere la subiectul normal se distribuie:

— 40% în căile aerifere superioare (de la gură la glotă);

— 50% în căile aerifere inferioare centrale (de la glotă la conductele cu diametrul de 2 mm) și numai

— 10% în căile aerifere inferioare periferice (cu diametrul sub 2 mm).

Rezultă că dacă obstrucția este localizată exclusiv în conductele periferice, rezistența globală la flux (în clinică nu se poate măsura decît rezistența tuturor căilor aerifere) nu va fi modificată decît cînd procesul este foarte avansat. Deci pentru diagnosticul precoce al obstrucției căilor aerifere mici sînt necesare alte teste decît *Raw* (v. debitele expiratorii maxime instantanee la 50% *CV*, testele de distribuție etc.).

Datorită rezistenței opuse la fluxul de aer, presiunea care generează curgerea aerului prin conducte scade continuu pe măsura progresiunii fluxului în arborele traheo-bronșic. Cu cît fluxul este mai mare, cu atît pierderea de presiune este mai accentuată. În expirația forțată, presiunea — egală cu cea alveolară în bronhiole — diminuă la valoarea presiunii barometrice, la orificiul bucal. Presiunea intrabronșică — apăsarea care se exercită din lumen asupra pereților conductelor — scade așadar progresiv; în acest timp, pereții căilor aerifere intratoracice sînt supuși la o apăsare din afară de mărime egală la toate nivelurile: presiunea pleurală.

În condiția de expirație forțată, calibrul conductelor aerifere intratoracice — de la alveole către gură — suferă variații de semn contrar: tinde să se dilate ori este supus la compresie, după cum presiunea intrabronșică este mai mare (dilatare) ori mai mică (compresie) decît presiunea pleurală. Punctul în care presiunile intrabronșică și pleurală sînt egale — *punctul de presiuni egale, PPE* — împarte conductele aerifere intratoracice în două segmente: un segment periferic (de la alveole la *PPE*), indilatabil, și un segment central (de la *PPE* la trahee), comprimabil. Compresia dinamică a segmentului central face să crească rezistența la flux la acest nivel.

La volume pulmonare mari (peste 75% din *CV*), *PPE* este situat în trahee; compresia dinamică a acestui canal cu diametru mare nu împiedică însă în mod apreciabil curgerea aerului, și, ca urmare, debitul crește cu presiunea pleurală, recte cu contracția mușchilor ventilatori, pînă se atinge limita funcțională a acestora. La volume pulmonare mari, mărimea debitului expirator maxim instantaneu este dependentă așadar de efortul muscular.

Pe măsură ce volumul pulmonar diminuă cu expirația, *PPE* coboară de-a lungul tractului respirator. Sectorul central se alungește și opune o rezistență la flux mai mare. Cînd *PPE* ajunge în bronhiile subsegmentare, rezistența generată de compresia sectorului central alungit ajunge foarte mare.

Dacă subiectul execută expirații din ce în ce mai rapide, presiunea pleurală crește continuu și debitul de aer se mărește paralel. Concomitent, însă, presiunea pleurală progresiv crescîndă comprimă din ce în ce mai mult segmentul central al conductelor intratoracice mărind rezistența la flux la acest nivel, pînă cînd se atinge un punct, dincolo de care orice nouă creștere de presiune pleurală este însoțită de o augmentare proporțională a rezistenței la flux, astfel că debitul de aer rămîne constant. Se spune că debitul se plafonează. Valoarea maximă a debitului expirator instantaneu care se poate obține la volume pulmonare mai mici de 75% *CV* este independentă de efortul depus de mușchii ventilatori, deoarece compresia segmentului central pune limită creșterii fluxului; mărimea debitului maxim obținut la aceste volume depinde de reculul elastic pulmonar (presiunea care provoacă fluxul de aer în segmentul periferic) și de rezistența la flux opusă de conductele aerifere din segmentul periferic, deci de conductele cu diametru mic. De aici reiese importanța analizei dinamicii ventilatorii în condiții de expirație forțată: determinînd debitul expirator maxim instantaneu la volum pulmonar de 50% din CV, de exemplu, se obțin informații asupra rezistenței la flux în căile aerifere mici, a căror obstrucție este cea mai frecventă cauză de insuficiență respiratorie.

Travaliul (lucrul mecanic) ventilator. Lucrul mecanic efectuat împotriva presiunilor opozante elastice, vîscoase și inerțiale toracopulmonare de mușchii ventilatori este măsurat cu ajutorul formulei:

$W = P \times V$, în care P=presiunea necesară pentru a produce o variație de volum V. Travaliul ventilator poate fi considerat și în termeni de cheltuială de energie, dedusă din costul de O_2 al ventilației. Creșterea travaliului ventilator și a costului ventilației limitează capacitatea de adaptare a organismului la exercițiu muscular.

Parametrii mecanici ai ventilației sînt prezentați în capitolul „Explorarea funcțională pulmonară".

Cinematica pompei pulmonare. Performanțele pompei pulmonare sînt evaluate prin măsurarea debitelor de aer pe care le poate realiza. Debitele ventilatorii sînt obținute prin două manevre: capacitatea vitală forțată și ventilația maximă voluntară. Principalele debite ventilatorii utilizate în explorarea clinică a funcției pulmonare, definițiile, metodele de determinare, valorile normale, sensul abaterilor patologice și interpretarea lor sînt prezentate în capitolul „Explorarea funcțională pulmonară".

CIRCULAȚIA PULMONARĂ

Plămînii dispun de două sisteme de irigație: unul trofic, *circulația bronșică*, derivație a circulației sistemice, și unul funcțional, *circulația pulmonară*, care este integrată în funcția respiratorie a plămînului, prin faptul că la nivelul capilarelor ei sîngele venos amestecat trimis de inima dreaptă intră în contact cu aerul alveolar, prilejuind astfel schimbul gazos dintre cele două fluide. Circulația pulmonară, dispusă în serie cu cea sistemică, primește în întregime debitul cardiac. Spre deosebire de aceasta din urmă, ea funcționează la un regim de presiune de numai 1/7—1/8 din cel al circulației sistemice; patul ei vascular este foarte distensibil și ca atare opune o rezistență mică la fluxul sanguin, supunînd ventriculul drept la un travaliu mult mai mic decît al celui stîng; fluxul sanguin străbate patul vascular pulmonar în 0,7 secunde în repaus și în 0,3 secunde la efort muscular intens, timpul de tranzit fiind egal cu cel al circulației sistemice, dar lungimea vaselor pulmonare fiind considerabil mai mică, timpul de contact este mai mare.

În sfîrșit, anastomoze numeroase leagă circulația pulmonară de cea sistemică; în anumite condiții patologice, aceste anastomoze dau posibilitate sîngelui venos amestecat să treacă direct în venele pulmonare, scurtcircuitînd capilarele pulmonare (șunt dreapta-stînga intrapulmonar).

DISTRIBUȚIA VENTILAȚIEI ȘI A PERFUZIEI
RAPORTURILE VENTILAȚIE-PERFUZIE

Aerul inspirat este distribuit numărului mare de spații alveolare într-un mod aproape uniform; cantitatea de aer inspirat repartizată fiecărei alveole depinde de raportul de expansiune al acesteia (raportul dintre volumul alveolei la sfîrșitul inspirației și cel de la începutul ei), iar raporturile de expansiune ale alveolelor sînt destul de apropiate între ele la subiectul normal. În consecință, fiecare spațiu alveolar primește o cantitate de aer inspirat proporțională cu volumul lui. Expansiunea inegală a spațiilor alveolare depinde la subiectul sănătos în mod predominant de gradientul vertical de presiune pleurală: datorită gravitației, spațiile apicale (în poziția ortostatică) sînt mai expansionate decît cele bazale, pentru că depresiunea pleurală este mai mare la nivelul primelor; ca urmare, volumul spaţiilor apicale va varia mai puţin în inspiraţie şi cota de aer proaspăt primită va fi mai mică decît la baze.

În condiţii patologice, distribuţia aerului inspirat devine neuniformă datorită variaţiilor proprietăţilor mecanice pulmonare de la o unitate la alta. Aceste variaţii au fundamentat teoria constantelor mecanice de timp expusă în capitolul „Insuficienţa pulmonară".

Distribuţia sîngelui venos trimis de ventriculul drept în capilarele pulmonare depinde, pe de o parte, de gravitaţie, pe de alta, de variaţiile ciclice ale presiunii intraalveolare care determină modificări de calibru al vaselor. Primul mecanism este cu mult cel mai important. Vasele din zonele declive şi deci şi zonele bazale ale plămînilor sînt cel mai bogat irigate, irigaţia scăzînd pe măsură ce ne apropiem de zonele apicale. Creşterea patologică a presiunii alveolare poate juca însă un rol important în distribuţia fluxului sanguin, ca şi hipoxia alveolară din teritoriile hipoventilate, care provoacă vasoconstricţie, derivînd sîngele către capilarele alveolelor bine ventilate.

Raporturile ventilaţie-perfuzie ($\dot{V}/\dot{Q}$). În condiţiile unei distribuţii uniforme a ventilaţiei şi a perfuziei în toate unităţile funcţionale pulmonare, raportul dintre ventilaţia alveolară şi perfuzia sanguină capilară trebuie să fie identic în fiecare dintre ele (raportul $\dot{V}/\dot{Q}$ normal este de 0,8). Aceasta nu se întîmplă nici la subiectul normal, la care se observă oarecare neuniformitate în repartiţia pe unităţi a aerului şi sîngelui şi, mai ales, nici în condiţii patologice, unde neuniformităţile generate de boală măresc proporţia de unităţi cu raporturi diferite de cel normal, atît prin creşterea numărului spaţiilor alveolare ventilate în exces faţă de perfuzie (raporturi $\dot{V}/\dot{Q}$ crescute=mărirea spaţiului mort alveolar), cît şi prin creşterea numărului de unităţi hipoventilate faţă de perfuzia lor (raporturi $\dot{V}/\dot{Q}$ scăzute=mărirea efectului şunt).

TRANSFERUL GAZELOR PRIN MEMBRANA ALVEOLOCAPILARĂ

La nivelul membranei alveolare, O_2 trec din aerul alveolar în sîngele din capilarele pulmonare unde se combină cu hemul din molecula de hemoglobină, iar CO_2 trece din sînge în aerul alveolar, de unde este eliminat la exterior cu expiraţia. Transferul gazos prin membrana alveolocapilară este determinat de diferenţa dintre presiunile parţiale pe care le exercită moleculele de gaz de o parte şi de alta a membranei. Presiunea parţială a O_2 este mai mare în aerul alveolar (aproximativ 100 mm Hg sau 13,3 kPa), decît în sîngele venos amestecat care pătrunde în capilare (46 mm Hg sau 6,1 kPa) şi astfel O_2 trece din aer în sînge pînă cînd presiunea lui parţială aici urcă la nivelul alveolar; presiunea parţială a CO_2 fiind mai mare în sîngele venos amestecat (47 mm Hg=6,3 kPa), decît în aerul alveolar (40 mm Hg=5,3 kPa), transferul se face în sens invers, pînă cînd presiunea CO_2 în sînge coboară la nivelul alveolar. Volumul de O_2 sau de CO_2 care străbate membrana alveolocapilară în unitatea de timp depinde — în linii mari — de gradientul (diferența) de presiune parțială a gazului de o parte și de alta a membranei, de suprafața membranei disponibile pentru transfer, în anumite condiții, de grosimea ei și de raporturile $\dot{V}/\dot{Q}$ (transferul gazos este nul ori diminuat în unitățile funcționale pulmonare ventilate, dar neperfuzate sau hipoperfuzate). În condiții patologice, suprimarea de spații alveolare, ori de capilare pulmonare, diminuă suprafața de schimb gazos și cu aceasta, volumul de gaz transferat în unitatea de timp; același efect îl are și neuniformitatea raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$.

SCHIMBURILE GAZOASE ÎN PLĂMÎNI

Conlucrarea proceselor fundamentale ale respirației pulmonare — ventilația alveolelor, perfuzia cu sînge a capilarelor pulmonare și transferul de gaze prin membrana alveolocapilară — are ca efect schimbul continuu de O_2 și CO_2 între sîngele care irigă patul capilar pulmonar și aerul atmosferic. Schimburile gazoase care se desfășoară la nivelul plămînilor sînt exprimate de o serie de ecuații. Cele mai importante sînt redate în cele ce urmează.

Pentru un adult normal, respirînd în repaus aer atmosferic la presiunea de la nivelul mării, acest schimb gazos conduce la preluarea din aerul ambiant a unei cantități de aproximativ 300 ml de O_2 într-un minut și la eliminarea în atmosferă a circa 250 ml CO_2 în același interval. Mărimea prelevării ori a aportului de O_2 ($\dot{V}O_2$) și cea a eliminării de CO_2 ($\dot{V}CO_2$) pe minut sînt exprimate în ecuațiile:

$$\dot{V}O_2=(\dot{V}I\times FIO_2)-(\dot{V}E\times FEO_2) \text{ și, respectiv}$$

$$\dot{V}CO_2=FECO_2\times \dot{V}E$$

În cuvinte, mărimea schimbului de O_2 între aer și sînge este dată de diferența dintre cantitatea de O_2 inspirată (produsul dintre cantitatea de aer care pătrunde în plămîni într-un minut și concentrația O_2 în acest aer inspirat) și cantitatea de O_2 expirată (produsul dintre ventilație și concentrația O_2 măsurată, de această dată, în expirație); deoarece concentrația CO_2 în aerul inspirat este practic nulă, eliminarea CO_2 este dată de produsul dintre concentrația CO_2 în aerul expirat și ventilația pe minut măsurată în expirație.

Nu tot volumul de aer inspirat pătrunde pînă în spațiile alveolare, unde se desfășoară schimbul gazos cu sîngele. Cam un sfert din el rămîne — la sfîrșitul inspirației — în conductele aerifere prin pereții cărora nu se produce schimb de gaze — acesta reprezintă volumul spațiului mort (Vsm); restul de trei sferturi pătrund în alveole: volum alveolar (VA). Volumul curent (VT), adică volumul de aer mobilizat în cursul unei faze a ciclului ventilator (în cazul de față, în inspirație) este exprimat de relația:

$$VT=Vsm+VA$$

Tot astfel, ventilația/minut ($\dot{V}$)[1] însumează ventilația spațiului mort ($\dot{V}sm$) și ventilația alveolară ($\dot{V}A$), ultima fiind definită drept fracțiunea din ventilația/minut care participă la schimburile gazoase:

$$\dot{V}=\dot{V}sm+\dot{V}A$$

Cum schimburi gazoase nu se petrec decît în alveole, prelevarea de O_2 și eliminarea de CO_2 pot fi calculate plecînd de la ventilația alveolară pe minut (în loc de ventilația/minut globală):

$$\dot{V}O_2=(\dot{V}A\times FIO_2)-(\dot{V}A\times FAO_2)$$

și

$$\dot{V}CO_2=\dot{V}A\times FACO_2,$$

în care FAO_2 și $FACO_2$ sînt concentrațiile fracționale ale O_2 și CO_2 în aerul alveolar.

Din ecuația $\dot{V}CO_2$ de mai sus se obține:

$FACO_2=\dot{V}CO_2/\dot{V}A$, care — dacă se convertește concentrația fracțională în presiune parțială (înmulțind cu factorul 863) — devine:

$$PACO_2=863\times \dot{V}CO_2/\dot{V}A,$$

ecuație fundamentală în fiziologia schimburilor gazoase. Această ecuație arată că presiunea parțială a CO_2 în aerul alveolar ($PACO_2$) variază în sens invers cu ventilația alveolară: $PACO_2$ crește cînd $\dot{V}A$ scade și invers. De aici rezultă că pentru a menține $PACO_2$ la o valoare practic constantă (condiție absolut necesară pentru ca schimburile gazoase să evolueze normal), ventilația alveolară trebuie să fie ajustată foarte exact la excesul de CO_2 care trebuie eliminat din sîngele capilar pulmonar.

O altă ecuație fundamentală pentru procesul respirației pulmonare este ecuația aerului alveolar:

$$PAO_2=PIO_2-(PACO_2/R), \text{ în care } R=\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2.$$

Această relație definește interdependența dintre PIO_2, PAO_2 și $PACO_2$. S-a construit o diagramă O_2—CO_2, care este reprezentarea grafică atît a acestei interdependențe, cît și a raportului de schimb gazos la nivelul plămînilor.

REGLAREA VENTILAȚIEI

Stimulii care determină contracția mușchilor ventilatori provin de la o rețea de celule nervoase situată în formațiunea reticulară laterală a obexului. Unele celule emit stimuli inspiratori, altele stimulează expirația (descărcarea de influx nervos în cursul expirației inhibă — probabil — activitatea celulelor nervoase inspiratorii).

---

[1] Ventilația/minut este produsul dintre volumul curent și frecvența ventilației pe minut.

Celulele nervoase respiratorii prezintă o activitate spontană, dar aceasta este dependentă de nivelul de excitare a creierului în întregime: respirația diminuă cînd nivelul excitației scade, cum se întîmplă, de exemplu, în timpul somnului ori în cursul anesteziei. În cursul efortului muscular, activitatea sistemului nervos central crește și odată cu ea și stimularea respirației. Creșterea temperaturii corpului, a presiunii parțiale a CO_2 și a concentrației ionilor de H în țesutul cerebral influențează activitatea formațiunii reticulare și intensifică stimularea respirației; în același sens acționează impulsurile eferente provenite de la chemoceptorii de la nivelul corpusculului carotidian și al arcului aortic, receptori sensibili la scăderea presiunii parțiale a O_2 în sîngele arterial.

Ventilația alveolară este menținută la nivelul necesar cu ajutorul informațiilor primite pe calea nervilor vagi de la receptori situați în parenchimul pulmonar, în căile aerifere, în vasele sanguine pulmonare. Frecvența și amplitudinea mișcărilor ventilatorii sînt astfel reglate, încît travaliul ventilator să fie menținut la cea mai mică valoare pentru ventilația/minut necesară.

Impulsurile eferente de la formațiunea reticulară sînt transmise neuronilor motori respiratori din măduvă, la nivelul cărora se sumează cu impulsuri provenite mai ales de la fusurile neuromusculare ale mușchilor respiratori. Cu ajutorul acestora, intensitatea contracției musculare este adaptată la necesitate.

Impulsurile plecate de la chemoceptorii sensibili la scăderea PaO_2 (stimulul hipoxic) intervin în reglarea ventilației, cînd hipoxemia diminuă activitatea sistemului nervos central. Creșterea concentrației și a presiunii parțiale a CO_2 în sîngele arterial, ca și scăderea pH-ului sînt urmate de creșterea minut-volumului ventilator (stimulul hipercapnic); acest efect pare să fie rezultatul, atît al stimulării directe a celulelor formațiunii reticulate, cît și al deprimării activității interneuronale cu efect inhibitor asupra neuronilor inspiratori. Creșterea excesivă a $PaCO_2$ inhibă respirația; în condiții de hipercapnie severă, stimulul hipoxic devine primordial.

TRANSPORTUL GAZELOR ÎN SÎNGE

Transportul oxigenului. Oxigenul transferat prin membrana alveolocapilară este transportat de sîngele care părăsește plămînii sub două forme: dizolvat în plasmă (0,285 ml sau 1,4% din total) și — mai ales — legat chimic de hemoglobină (19,2 ml sau 98,6% din total). Saturația hemoglobinei cu O_2 (mai mare de 95% la subiectul normal) depinde de presiunea parțială a O_2 dizolvat în plasmă, de pH-ul sanguin și de temperatura corpului. Relația dintre presiunea parțială a oxigenului (PO_2) și procentul de saturare cu O_2 a hemoglobinei se înscrie într-un sistem de coordonate sub forma unei curbe în S, curba de disociere — sau de fixare — a oxigenului: scăderea PO_2 la jumătate din valoarea normală (aproximativ 100 mm Hg) diminuă cu numai 5—6 procente saturația cu O_2 (SO_2). În schimb, la presiuni parțiale mici, eliberarea O_2 se face rapid: SO_2 scade cu 30 de procente, cînd PO_2 coboară de la 30 la 15 mm Hg; această comportare favorizează fixarea O_2 în sînge la nivelul plămînilor și eliberarea lui la țesuturi.

Transportul bioxidului de carbon. Cea mai mare parte a CO_2 transportat de sînge se găsește în combinație chimică sub formă de bicarbonat (92,6%) sau de carbhemoglobină (4,0%) și numai o mică parte este dizolvat în plasmă (4,0%). Ca și în cazul O_2, fracțiunea dizolvată este aceea care determină — prin presiunea parțială pe care o exercită — schimbul de CO_2. Eliberarea de CO_2 la nivelul plămînilor și fixarea CO_2 la nivelul țesuturilor se desfășoară potrivit unei curbe de disociere (sau fixare) a CO_2, care este influențată atît de PCO_2, cît și de SO_2 (rolul saturației cu O_2 a hemoglobinei se explică prin faptul că Hb redusă pune mai multă bază la dispoziția CO_2 decît Hb oxidată). Curba de disociere a CO_2 este abruptă: ca urmare, la variații mici de PCO_2 se eliberează volume mari de CO_2.

1.2.2. RESPIRAȚIA CELULARĂ

Oxigenul transferat din aerul atmosferic în sîngele arterial sistemic prin procesele respirației pulmonare este transportat cu sîngele la nivelul țesuturilor, unde difuzează din sînge în interiorul celulelor. Difuziunea O_2 din sînge în celule se desfășoară potrivit aceleiași legi care guvernează și transferul gazos la nivelul membranei alveolocapilare: gazul trece din mediul în care presiunea lui parțială este mai mare (sîngele arterializat) în cel cu tensiune de O_2 mai mică (mediul interior celular) pînă la echilibrarea presiunilor în cele două medii. Diferența (gradientul) dintre presiunea parțială a O_2 din sîngele arterializat, care irigă capilarele circulației sistemice (PaO_2) și cea din interiorul celulelor, variază cu intensitatea proceselor metabolice, de care depinde utilizarea locală a O_2; astfel, la nivelul crestelor mitocondriale (sediul enzimelor oxidoreductoare), presiunea parțială a O_2 poate coborî sub 1 mm Hg, realizînd față de PaO_2 de 90 mm Hg un gradient de 89 mm Hg (la subiectul normal). Cantitatea de O_2 pusă la dispoziția proceselor metabolice celulare pe unitatea de timp depinde, în afară de gradient și de mărimea suprafeței prin care se petrece difuziunea gazului, și de timpul pe care acest proces îl are la dispoziție. Suprafața de difuziune crește cu numărul de capilare perfuzate pe unitatea de țesut, favorizînd transferul gazos (scade distanța pe care trebuie să o parcurgă molecula de O_2 din sînge la celule); dimpotrivă, diminuarea timpului de tranzit al sîngelui prin capilarele tisulare împiedică echilibrarea presiunilor parțiale din cele două medii, limitînd astfel difuziunea. Ajuns în interiorul celulelor, O_2 este utilizat — în cea mai mare parte — ca acceptor final de electroni proveniți dintr-un lung lanț de reacții de degradare oxidativă a substanțelor generatoare de energie.

Substanțele organice alimentare sînt degradate în organism în cursul unei suite de reacții de hidratare, decarboxilare, dehidrogenare etc. care transformă molecule complexe în molecule din ce în ce mai simple eliberînd concomitent energie, utilizată în procesele de sinteză și în cele care asigură desfășurarea normală a funcțiilor diferitelor țesuturi și organe. Eliberarea energiei este rezultatul reacțiilor exergonice, catalizate de enzime; în cursul acestor reacții, electronul hidrogenului este transferat din etapă în etapă — reacțiile de transfer al H alcătuiesc lanțul respirator. Ultima verigă din lanţ, citocromoxidaza, transferă electronul oxigenului molecular, activîndu-l; oxigenul activat se uneşte cu protonul de H rămas în soluţie şi dă H_2O.

Concomitent cu reacţiile prin care moleculele energogenetice sînt degradate apar diverşi produşi de catabolism; unii dintre aceştia trebuie eliminaţi. CO_2 rezultat al degradărilor difuzează din interiorul celulei în sîngele din capilarele tisulare şi este transportat la plămîni unde este eliminat cu aerul expirat.

Respiraţia celulară apare — aşadar — ca suma proceselor prin care oxigenul este transferat din sîngele capilar în interiorul celulelor, unde intervine în procesul de energogeneză cu funcţie de acceptor pentru hidrogenul provenit din metabolismul intermediar, în timp ce bioxidul de carbon, catabolit rezultat din reacţiile de dehidrogenare şi decarboxilare a substanţelor, difuzează din celule în sînge.

BIBLIOGRAFIE

Bates D. V., Macklem P. T., Christie R. V. — Respiratory Function in Disease, ed. a II-a, W. B. Saunders Co., Philadelphia, Londra, Toronto, 1971.
Comroe J. H. jr. — Physiologie de la respiration, Masson et Cie, Paris, 1967.
Cotes J. E. — Lung Function, F. A. Davis Co., Philadelphia, 1965.
Duţu Şt., Teodorescu-Exarcu I. — Fiziologia şi fiziopatologia respiraţiei, Edit. medicală, Bucureşti, 1979.
Fenn W. O., Rahn H. (sub red.) — Handbook of Physiology, vol. I şi II, American Physiological Society, Washington, 1964.
Rossier P. H., Bühlmann A., Wiesinger K. — Physiologie und Pathophysiologie der Atmung, Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1958.
West J. B. — Respiratory Physiology, The Essentials, Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1976.

1.3. FUNCŢIILE NERESPIRATORII ALE PLĂMÎNULUI

Unitatea alveolocapilară are şi alte funcţii decît cea de a asigura schimbul gazos. Cunoaşterea funcţiilor nerespiratorii ale plămînului a crescut apreciabil în ultimul timp. Dacă înainte de anul 1960 majoritatea lucrărilor s-au concentrat asupra înţelegerii funcţiei respiratorii a plămînului, de aproximativ 15 ani au început să fie studiate sistematic şi funcţiile nerespiratorii (3, 16, 18, 21, 27, 29, 30, 37, 38, 39, 45), în ultimul timp fiind cercetate intens şi la nivel celular sau molecular (12, 21, 22, 28, 35, 36, 40, 41).

Plămînii exercită importante funcţii nerespiratorii, incluzînd fagocitarea de către macrofage, filtrarea embolusurilor şi leucocitelor circulante, biosinteza de fosfolipide pentru surfactant şi excreţia de substanţe volatile (21). Ei joacă şi un rol de rezervor sanguin, volumul sanguin pulmonar făcînd parte din volumul sanguin central care suferă variaţii importante fie fiziologice, prin schimbări posturale sau manevra Valsalva, fie în condiţii patologice, precum congestia circulatorie cronică. Plămînii sînt de asemenea punctul de plecare a numeroase reflexe care au terminaţiile senzoriale în căile aeriene sau vasele din plămîni. Mai puţin luată în considerare, însă tot aşa de importantă este capacitatea plămînilor de a epura anumiţi hormoni vasoactivi din sîngele circulant pulmonar şi de a sintetiza sau activa alţi hormoni, care intră apoi în sîngele efluent pulmonar, modificînd prin aceasta concentraţiile arteriale de hormoni vasoactivi.

Studiile morfologice au arătat existenţa în plămîn a numeroase tipuri de celule (peste 40), fapt care sugerează o mare varietate de activităţi şi funcţii metabolice inerente întregului organ.

Plămînul este un organ activ metabolic, cu acţiuni anabolice sau catabolice pe substanţe active farmacologic şi compuşi provenind din sînge, pe lipide, proteine şi glucide (42, 46, 48). El realizează totodată o funcţie de apărare pentru întregul organism. Multe din aceste funcţii nerespiratorii au fost raportate la celule pulmonare specifice (12, 21, 22, 28, 35, 36, 40, 41).

Aceste funcţii influenţează direct sau indirect funcţia respiratorie a plămînului care, la rîndul ei, influenţează starea funcţională a organismului în ansamblu.

Este de menţionat că plămînul, în contrast cu toate celelalte organe, are singurul pat capilar prin care trece întregul flux sanguin pompat de inimă, fapt ce conferă circulaţiei capilare pulmonare o poziţie unică în exercitarea unei influenţe de control a plămînului asupra nivelului substanţelor circulante din sînge — hormoni, mediatori chimici etc.

Relaţia plămînilor cu tractul gastrointestinal şi ficatul are şi ea unele consecinţe funcţionale importante. Unii hormoni gastrointestinali, ca gastrina, par să fie inactivaţi în plămîni, alţii ca „polipeptidul vasoactiv intestinal“ (PVI) trec neafectaţi prin circulaţia pulmonară (12). Deşi plămînii sînt separaţi de tractul gastrointestinal de către o barieră metabolică puternică, există posibilitatea ca ingerarea de substanţe sau afluxul unor compuşi endogeni din viscere, ca serotonina de exemplu, să depăşească capacitatea de inactivare a ficatului, fapt ce impune o solicitare serioasă a plămînului.

Mai este de amintit că nu tot sîngele, care vine la plămîni, traversează ficatul. Astfel, limfa drenată din tractul gastrointestinal, care este bogată în chilomicroni, este dirijată direct către circulaţia pulmonară prin vena cavă superioară.

Asigurarea funcţiei respiratorii, precum şi a funcţiilor nerespiratorii se realizează la nivelul unităţii alveolocapilare.

Unele din funcţiile metabolice ale plămînului sînt atribuite unor celule specializate pentru aceasta. Astfel, fosfolipidele necesare pentru reînnoirea constantă a surfactantului sînt sintetizate de celulele epiteliale tip II, enzima de conversie a angiotensinei I este asociată cu activitatea membranei celulei endoteliale etc.

Făcîndu-se o analogie între funcţiile respiratorie şi metabolică a plămînului se poate spune că, aşa cum prin procesele fizice de difuziune şi filtrare se îndepărtează CO_2, embolusuri şi resturi celulare din sînge, tot aşa prin procese biochimice plămînul îndepărtează 5-hidroxitriptamina, bradikinina şi prostaglandinele. Aşa cum funcţia respiratorie aduce O_2 organismului, tot aşa funcţia metabolică poate aduce angiotensină II şi, după tipul specific de stimulare, histamină, prostaglandine, substanţa contractantă a aortei de iepure (tromboxan A_2) şi poate alte spasmogene (3).

Inactivarea sau îndepărtarea unor substanțe din sîngele venos care vine la plămîn, cum sînt substanțele vasoactive, constituie o funcție importantă de epurare a plămînului, protejînd circulația arterială sistemică de efectele puternice și uneori nocive ale acestor substanțe. Astfel, nu numai 5-hidroxitriptamina, ci și bradikinina, noradrenalina, prostaglandinele E_1, E_2 și F_2 sînt inactivate sau îndepărtate, în timp ce altele, foarte înrudite structural, trec libere prin circulația pulmonară, ca adrenalina, angiotensina II, ocitocina și vasopresina (3).

Activarea angiotensinei I în angiotensină II în plămîn ne face să privim plămînul ca un organ endocrin (3) sau paraendocrin (22).

În ceea ce privește metodele folosite pentru studiul funcțiilor nerespiratorii ale plămînilor, este de menționat că acestea sînt studiate, în general, pe trei căi:

— *in vivo*, pe animale anesteziate și uneori pe om, în cursul intervențiilor chirurgicale;

— pe plămîn izolat și perfuzat prin artera pulmonară;

— pe homogenate și fracțiuni subcelulare de țesut pulmonar.

Evoluția unei substanțe în timpul unei circulații prin plămîni *in vivo* se evaluează injectînd substanța intravenos sau în inima dreaptă și determinînd cantitatea acesteia din efluentul venos după trecerea prin circulația pulmonară prin prize seriate de eșantioane de sînge arterial; estimarea substanței se face chimic sau biologic sau prin testare biologică continuă (45). Rezultatele depind de modul administrării substanței — injectare unică, cînd se atinge o concentrație mare pentru scurt timp, care poate depăși temporar capacitatea de captare a sistemului — și perfuzie, cînd evoluția substanței este evaluată în condiții de regim constant. Concentrația substanței injectate are importanță în evoluția ei prin plămîni, cînd aceasta depinde de un sistem de captare ce poate fi saturat. În acest caz, creșterea concentrației substanței duce la scăderea captării acesteia, cum ar fi noradrenalina (1). Unii autori (1) fac deosebire între termenul de îndepărtare și captare a substanței din sînge de către plămîn (de exemplu aminele biogene), primul implicînd captarea și inactivarea enzimatică, iar al doilea referindu-se numai la transferul substanței prin membrana celulară.

În cazul substanțelor vasoactive, influența plămînilor asupra unei substanțe în cursul trecerii prin circulația pulmonară poate fi studiată și prin compararea modificărilor presiunii arteriale produse de injectarea substanței respective intravenos și intraarterial.

INFLUENȚA PLĂMÎNULUI ASUPRA SUBSTANȚELOR ACTIVE BIOLOGICE

Capacitatea plămînului de a inactiva multe substanțe vasoactive, prevenind prin aceasta accesul lor în circulația sistemică, a redeșteptat interesul pentru deosebirea dintre hormonii circulanți și locali (45).

Conceptul original al unui hormon era acela de mesager chimic, liberat de către un organ sau țesut în sînge, pentru a fi transportat la un organ situat la distanță, căruia îi stimulează activitatea. Acesta este un hormon circulant. În ceea ce privește plămînul, adrenalina este prototipul de hormon circulant, deoarece este neafectată de trecerea prin circulația pulmonară. Altul este vasopresina.

Conceptul diametral opus de „hormon local“ implică distrugerea acestuia foarte aproape de locul unde a fost generat. Pentru plămîn prototipul unui hormon local este bradikinina. Această distincție între hormonii locali și circulanți este însă mai precisă în teorie decît în practică. Astfel, în anafilaxie „hormonii locali“ trec în circulația sistemică atunci cînd mecanismele saturabile pentru inactivarea lor din plămîni sînt depășite. Pe lîngă aceasta, administrarea de doze farmacologice mai curînd decît fiziologice poate face ca o substanță să acționeze ca hormon local într-un caz și ca hormon circulant în altul. Aceasta este valabil în special în situații experimentale, cînd se folosesc de obicei doze relativ mari (12).

Conceptul de hormoni locali și circulanți s-a dovedit totuși util pentru stabilirea gradului în care diferite substanțe sînt afectate de trecerea prin plămîni. Dopamina și adrenalina trec neafectate, în timp ce noradrenalina, cu structură foarte asemănătoare, este preluată de plămîni în cantități apreciabile. Această diferență de procesare a unor substanțe analoage poate avea importante implicații fiziologice. Astfel, în cursul descărcării adrenale, pot să ajungă în circulația pulmonară atît adrenalină, cît și noradrenalină. Apare clar că o fracțiune mai mare de adrenalină va ajunge în circulația sistemică, cu excepția împiedicării captării noradrenalinei (45). Un astfel de obstacol la captarea noradrenalinei poate apărea prin interacțiunea cu droguri pe care le primește subiectul, ca imipramina. Concentrațiile arterială și venoasă ale noradrenalinei devin identice numai cînd captarea acesteia este blocată.

AMINELE BIOGENE

Serotonina se găsește într-o mare varietate de celule cu plachetele, mastocitele, neuronii cerebrali și celulele cromafine din intestin. Ea joacă un rol important în funcționarea plachetelor și sistemului nervos central. Este de asemenea un puternic vasoconstrictor.

O serie de cercetări au arătat (1, 15, 17, 44) că 5-HT este inactivată de plămîni.

Introducerea de 5-HT în sîngele portal face ca 30—80% din 5-HT să fie captată de către ficat. În plămînul uman, aproximativ 65% din substanța injectată în atriul drept dispare după o singură circulație prin plămîni (17). În procesarea 5-HT de către plămîni apar mai multe etape distincte: captarea, retenția, metabolismul și liberarea acesteia. Captarea 5-HT de către plămîn, studiată cu 5-HT marcată, s-a arătat că este localizată aproape în întregime la nivelul endoteliului (12). În procesul de captare este implicat un transport mediat de purtător, dependent de activitatea Na^+—K^+—ATP-azei, trăgîndu-și energia din metabolismul oxidativ și din glicoliză. Captarea 5-HT de către endoteliu este un proces saturabil, în care factorul limitant al ratei de captare este transportul 5-HT în celulă. În favoarea unui proces de transport activ pledează faptul că răcirea sau hipoxia diminuă captarea 5-HT de către plămîn (17, 19, 25).

În ceea ce privește rolul plămînului în legătură cu acțiunea 5-HT, s-a arătat experimental că îndepărtarea 5-HT este esențială pentru perfuzia organelor izolate pentru a elimina acțiunea vasoconstrictoare a acesteia și a menține viabilitatea preparatelor. Chiar în viața naturală se consideră că nivelul 5-HT trebuie menținut scăzut pentru a se evita agregarea plachetară (19).

O sursă potențială de 5-HT este intestinul. În sindromul Dumping o cantitate apreciabilă de 5-HT intră în circulația portală. Cu toată intervenția ficatului și plămînului, concentrația arterială a 5-HT crește. Ea crește de asemenea în tumorile metastatice ale intestinului.

În alte situații de urgență, ca embolismul pulmonar, în care 5-HT este liberată local, se produce o bronhoconstricție intensă (43).

Noradrenalina este produsul unei căi de biosinteză care are ca precursor dopamina și produs final adrenalina. Plămînul este capabil să participe selectiv la procesarea acestor substanțe, reținînd NA și permițînd dopaminei și adrenalinei să treacă în circulația sistemică arterială fără a suferi modificări însemnate (1, 9, 12, 18, 45). Noradrenalina este reținută în proporții de aproximativ 30—40% (9, 45).

În contrast cu captarea selectivă a noradrenalinei de către plămîn, adrenalina și noradrenalina sînt captate aproape în aceeași măsură într-o singură trecere prin patul vascular sistemic. Captarea izoprenalinei este imperceptibilă la nivelul circulației pulmonare și apreciabil mai mică decît cea a noradrenalinei în circulația sistemică (6, 18).

Cercetările de microscopie electronică și autoradiografice au arătat că celulele endoteliale ale arterelor, venelor și capilarelor pulmonare rețin selectiv noradrenalina și nu adrenalina, dopamina și izoprenalina. Din contră, țesuturile periferice și ficatul captează și inactivează în mod echivalent adrenalină și noradrenalină (9, 45).

O parte a noradrenalinei este stocată, dar 80% din NA captată este metabolizată de o catecol-O-metiltransferază și de o monoaminoxidază (12, 24).

Metabolismul noradrenalinei în plămîni constă în captare, urmată de degradare enzimatică, captarea fiind etapa limitantă. Este vorba de un proces activ, de tip extraneuronal, dependent de Na^+ — K^+ și ATP-ază. Procesul este inhibat de cocaină, imipramină, aminofilină, fenoxibenzamină și fentolamină.

Prezența unui sistem inactivant al noradrenalinei în circulația pulmonară, operativ la concentrații joase, fiziologice ale acesteia, sugerează puternic un rol fiziologic al acestui sistem în controlul și limitarea nivelului noradrenalinei care ajunge în circulația arterială sistemică (1). Starea sistemului inactivant al noradrenalinei, în particular a endoteliului vascular, poate influența cantitățile necesare pentru realizarea efectului dorit. Agenți ca antihistaminicele, care interferează cu captarea și stocarea noradrenalinei, pot potența efectele sistemice ale noradrenalinei (12, 26).

Adrenalina. Spre deosebire de noradrenalina, care este captată de plămîni în proporție apreciabilă, adrenalina trece prin circulația pulmonară fără scădere importantă a activității (1, 18, 45). Astfel, compararea răspunsurilor presoare la adrenalina injectată în artera pulmonară cu cele produse de cea injectată în atriul stîng sau aorta ascendentă la șobolani, cîini, pisici și om a arătat o inactivare pulmonară neglijabilă a adrenalinei (7).

Izoprenalina este o altă catecolamină care nu este captată semnificativ în circulaţia pulmonară, fie experimental (18), fie clinic, pe subiecţi supuşi la cateterism cardiac (7).

Dopamina, de asemenea, nu este captată de plămîni, aşa cum o arată atît lipsa de diferenţe de modificări ale presiunii arteriale la injectare în artera pulmonară şi atriul stîng sau lipsa diferenţei de concentraţie a dopaminei pre- şi postpulmonară în cursul perfuziei intravenoase constante (1, 8).

Acetilcolina. Spre deosebire de serotonină şi catecolamine, acetilcolina este distrusă foarte rapid în sînge de colinesterazele plasmatice şi globulare (semiviaţă < 2 sec.). Există totuşi un proces de inactivare pulmonar adiţional foarte rapid protejînd circulaţia arterială sistemică (9). Alţi autori (3) nu găsesc inactivare însemnată a acetilcolinei de către plămîn. Absenţa unui sistem de inactivare operant asupra acetilcolinei în circulaţia pulmonară nu apare surprinzătoare, deoarece acţiunea acetilcolinei este de obicei terminată prin hidroliza care are loc foarte aproape de locul de liberare din terminaţiile nervoase (1).

Histamina, deşi nu este captată de plămîni, este inactivată de homogenate pulmonare (5). Lipsa inactivării histaminei în plămînul *in situ* pare să fie datorită absenţei unui mecanism de transport al histaminei (1). Plămînul are capacitatea de a sintetiza histamină, conţinînd histidindecarboxilază. Histamina este prezentă în plămîn, fiind raportată la mastocite care pot capta şi stoca histamină, dar captarea este un proces lent şi este improbabil să contribuie la captarea de histamină exogenă în cursul unei singure treceri prin circulaţia pulmonară (14). După Even (9), histamina circulantă nu este captată în cursul traversării pulmonare, dar ea este sintetizată, stocată şi liberată de plămîni unde este distribuită în două compartimente — mastocitar şi nemastocitar. Histamina nemastocitară este sintetizată din histidină. Capacitatea de a forma histamină a plămînului, testată *in vitro,* este marcată în cursul anafilaxiei şi este redusă de steroizi.

PEPTIDELE

Bradikinina face parte din grupul kininelor, care sînt polipeptide cu acţiune fiziologică puternică, producînd vasodilataţie arteriolară, vasoconstricţie venulară, creşterea permeabilităţii capilare, bronhoconstricţie, creşterea contractilităţii intestinale şi liberare de catecolamine. Ele joacă un rol important în diferite stări patologice ca în procesele inflamatorii, sindromul carcinoid, edemul angioneurotic, sindromul Dumping (12).

Kininele provin din clivajul enzimatic al unui precursor plasmatic — kininogenul — care este o alfa-2-globulină de origine hepatică, de către diferite esteraze sau proteaze — kalikreinele.

Plămînul şi bronhiile sînt bogate în kalikreină şi kininogen, constituind prin aceasta o sursă bogată potenţială de kinine, implicate în astmul bronşic şi fenomenele anafilactice pulmonare. Kininele sînt hormoni locali care apar în punctele unde kalikreina este activată sau liberată şi sînt distruse rapid de carboxipeptidaze.

Este de menționat și în cazul peptidelor selectivitatea mecanismului de inactivare de către plămîn care permite altor peptide vasodepresoare — eledoisina și substanța P — să treacă prin circulația pulmonară nemodificate, în timp ce bradikinina este puternic inactivată (3). De asemenea, trec nemodificate prin circulația pulmonară vasopresina și ocitocina (3, 9).

Angiotensina constituie factorul principal în funcționarea sistemului presor renal (9, 12, 20). Angiotensina I, decapeptid generat în sînge prin acțiunea reninei asupra unei alfa-2-globuline din plasmă, este un agent presor relativ inactiv. Introdusă în circulația venoasă, ea este în bună parte metabolizată (pînă la 80%), o parte apreciabilă fiind transformată în angiotensina II, agent presor de 10—50 de ori mai puternic, sub influența unei peptidaze — „enzima de conversie“ din plasmă. Locul primar de conversie este plămînul unde are loc o conversie rapidă (23).

Activarea A I în A II sub influența enzimei de conversie implică clivarea histidinei și leucinei din C-terminal al A I. Țesuturile periferice contribuie mai mult la degradarea A II decît la generarea acesteia. Plămînul în schimb nu produce nici o distrugere de A II.

Prostaglandinele (PG), derivați ai acidului prostanoic, sînt un grup de acizi grași ciclici oxigenați, nesaturați, conținînd în compoziția lor 20 de atomi de carbon, care au în comun un inel ciclopentanic și două lanțuri laterale. Ele sînt clasificate în grupe principale (PGA-F) după configurația inelului lor ciclopentanic și în subgrupe după numărul de duble legături din lanțurile laterale (PGE_1, E_2, D_2, F_1, F_2, $F_2\alpha$ etc.). Singurele PG care au acțiuni fiziologice indiscutabile, după datele actuale, sînt PGE_1, E_2, D_2 și F_2 (9, 12, 31, 47). În ultimii ani au fost sugerați ca mediatori ai unor acțiuni biologice atribuite PG produși de sinteză ai PG ca endoperoxizii sau metaboliții lor — tromboxanul A_2 și prostaciclina. PG și tromboxanii au o durată de viață foarte scurtă (semiviață < 1 minut) și nu sînt stocați în celule. Rolul inactivării *in vivo* de către plămîni a PG a fost arătat pentru prima dată de Ferreira și Vane (11). Ulterior s-a arătat că procesul de inactivare privește PGE_1 și PGE_2 în timp ce PGA_1, PGA_2 sînt neafectate de trecerea prin plămîn (29).

Plămînul posedă un echipament enzimatic catabolizant extrem de eficient pentru conversia rapidă a PG în metaboliți inactivi și aceasta permite ca circulația pulmonară să fie un loc major de metabolizare a PG aduse de sîngele venos la plămîn. Într-adevăr, plămînii sînt o sursă bogată de prostaglandin-dehidrogenază și reductaze (13). Majoritatea PG sintetizate de membrane sînt degradate local. PG sînt considerate, în general, ca hormoni locali. PG din seria A, care nu sînt inactivate la trecerea prin plămîni, sînt considerate ca singurele PG care se comportă ca hormoni circulanți (12, 13, 29).

PG au o distribuție ubicuitară în organism și sînt sintetizate și liberate la provocări mecanice, fiziologice sau patologice. Plămînul este un loc major de sintetizare, degradare și liberare de PG. Majoritatea PG din parenchimul pulmonar sînt de tipul $F_2\alpha$; în cantități mai mici se găsesc E_2 și $F_3\alpha$. În contrast cu abundența de PGF din țesutul pulmonar, PGE predomină în bronhii. Această deosebire de distribuție poate avea o semnificație fiziologică, ținînd seama de efectele opuse ale acestor două serii de PG pe musculatura bronșică (12). Aceasta se află de fapt sub influența a două grupe de forțe opuse, una dată de substanțe bronhodilatatoare — catecolaminele, PGE_1, PGE_2 și prostaciclina — și alta de substanțe bronhoconstrictoare — acetilcolina, histamina, substanța reactivă lentă a anafilaxiei, PGD_2, $PGF_2\alpha$, endoperoxizii și tromboxanul A_2; acești factori nu lucrează însă independent. Cel puțin în astmul bronșic sensibil la aspirină pare să existe un dezechilibru între acești factori (47). Se consideră că receptorii prostaglandinici sînt independenți de cei beta-adrenergici (49).

Stimulii capabili să perturbe membranele celulare pot să declanșeze sinteza de PG și, în special, distensia și hiperventilația pulmonară, microemboliile pulmonare, edemul pulmonar interstițial, reacțiile anafilactice și astmul. Este posibil ca vasoconstricția arterială pulmonară hipoxică și bronhoconstricția hipocapnică să fie generate de prostaglandine. Acestea ar putea de asemenea să joace un rol important în adaptările locale ale ventilației la irigația sanguină pulmonară și în optimizarea schimburilor gazoase (9).

În concluzie, se poate spune că PG sînt nu numai sintetizate, ci și metabolizate rapid de către plămîni, atît *in vitro,* cît și *in vivo.* Activitatea biologică a metaboliților PG în efluentul venos pulmonar reprezintă numai o parte din cea a moleculei native. Deoarece PG au puternice acțiuni farmacologice (stimularea mușchiului neted sau acțiunile cardiovasculare), plămînul servește ca un atenuator continuu al efectelor ce s-ar produce prin ajungerea la organele țintă a PG, pe cale arterială sistemică (13).

STEROIZII

Glucocorticosteroizii, și în special cortizolul, joacă un rol important în maturarea plămînului fetal și în sinteza surfactantului în perioada prenatală. Pentru acest rol sînt de menționat următoarele observații (9, 40):

— în celulele pulmonare a fost evidențiat un receptor citoplasmatic specific pentru glucocorticoizi (4). Interacțiunea steroid-receptor specific pentru glucocorticoid activează rata de sinteză de mesager ARN pentru proteine specifice. Aceasta duce la sinteza *de novo* a proteinelor și enzimelor specifice citoplasmice care sînt implicate în sinteza și secreția de fosfolipide tensioactive care constituie componenții principali ai surfactantului format de celulele alveolare tip II, în special dipalmitolfosfatidilcolina (46);

— plămînul conține mult mai mulți receptori, decît celelalte organe țintă ale glucocorticoizilor;

— injectarea intramusculară sau intraamniotică de glucocorticoizi în perioada prenatală antrenează o maturare a plămînului, cu trecerea de la structură glandulară la structură alveolară și sinteză rapidă de surfactant;

— creșterea prenatală a concentrației sanguine de glucocorticoizi coincide cu începutul sintezei surfactantului și antrenează secundar o mărire importantă a acestei sinteze;

— sindromul de detresă respiratorie a nou-născuților prematuri cu membrană hialină alveolară este mult mai puțin frecvent în cazul tratamentului cu glucocorticoizi.

Plămînul este bogat în 11-beta-hidroxisteroiddehidrogenază, enzimă cromozomală capabilă să reducă cortizonul în cortizol. Aproximativ 30% din cortizonul circulant venind din venele suprarenale este transformat în cursul unei treceri prin plămîni.

Plămînul poate, de asemenea, capta și degrada testosteronul, acțiune demonstrată atît pe plămînul fetal uman perfuzat, cît și în homogenate pulmonare de șobolan (3).

SISTEMUL NEUROENDOCRIN DIFUZ ȘI CONCEPTUL APUD

În afară de mastocite, care au proprietăți și caracteristici neuroendocrine, plămînul conține elemente celulare care sintetizează, stochează sau secretă produse neuroumorale. Printre acestea sînt și celulele Kultchinsky, care — similare morfologic cu cele din tractul gastrointestinal — pot da naștere la tumori carcinoide bronșice (40).

Alte celule neuroendocrine au fost denumite celule APUD de Pearse (32), cuvînt care derivă din literele inițiale ale cuvintelor ce indică anumite proprietăți comune ale acestor celule: *A*mine-content, amine-*P*recursor, *U*ptake, *D*ecarboxylatin. Celulele APUD se găsesc în diferite organe care aparent nu au relații între ele, ca în hipofiză, tiroidă (celule C), insulele pancreatice, medulosuprarenală și intestinul subțire. Aceste celule neuroendocrine au răspîndire largă în organism, posedă în comun anumite caracteristici histochimice și ultrastructurale și au capacitatea de a sintetiza și secreta un spectru larg de peptide, dintre care unele sînt hormoni sau hormoni locali, altele neurotransmițători și încă altele, probabil exotoxine (33, 39). Celulele APUD au fost puse în evidență și în plămînul fetal, de nou-născut și de matur (40). Aceste celule pot da tumori denumite apudoame care pun probleme mai dificile de diagnostic (34).

În epiteliul bronșic și bronșiolar au fost descrise grupe de celule cu funcție probabil neuroendocrină, numite „corpi neuroepiteliali", cu ultrastructura similară cu cea a celulelor APUD conținînd granule argirofile, bogate în serotonină, care suferă un proces de depleție prin expunere la hipoxie (40).

COAGULAREA ȘI FIBRINOLIZA

Schimburile de la nivelul unității alveolocapilare nu ar putea avea loc dacă sîngele nu ar fi fluid. Cum sîngele conține substanțe pentru inițierea coagulării și filtrează cheagurile venoase, eventualitatea blocării microcirculației pulmonare este mare. Șansa face ca mecanismul de coagulare să coexiste cu cel fibrinolitic și plămînul este protejat de asemenea de anticoagulante puternice ca heparina (12).

Mecanismul fibrinolizei implică o serie de reacții în care activatorii transformă proenzima inactivă circulantă, plasminogenul (profibrinolizina) în enzima proteolitică activă, plasmina (fibrinolizina).

S-a arătat că plămînul de mamifer este deosebit de bogat în plasminactivator, acesta fiind localizat în celulele endoteliale ale venelor, venulelor și capilarelor și chiar în endoteliul arterei pulmonare (21).

BIBLIOGRAFIE

1. **Alabaster V. A.** — Inactivation of endogenous amines in the lungs. In: „Metabolic functions of the lung", sub red. Bakhle Y. S., Vane J. R., Marcel Dekker Inc., 1977, p. 3—31.
2. **Alabaster V. A., Bakhle Y. S.** — Removal of 5-trihydroxytriptamine in the pulmonary circulation of rat isolated lungs, Brit. J. Pharmacol., 1970, **40**, 3, 468—482.
3. **Bakhle Y. S., Vane J. R.** — Pharmacokinetic function of the pulmonary circulation, Physiol. Rev., 1974, **54**, 4, 1 007—1 045.
4. **Ballard Ph. I.** — Cortical receptors in the lung, Feder. Proc., 1977, **36**, 13, 2 660—2 664.
5. **Bennett A.** — The metabolism of histamine by guinea-pig and rat lung, in vitro, Brit. J. Pharmacol., 1965, **24**, 1, 147—155.
6. **Boileau J. C., Campeau L., Biron P.** — Pulmonary fate of histamine, isoproterenol, physalaemia and substance P, Canad. J. Physiol. Pharmacol., 1970, **48**, 10, 681—684.
7. **Boileau J. C., Campeau L., Biron P.** — Comparative fate of intravenous epinephrine, Rev. canad. Biol., 1971, **30**, 2, 281—286.
8. **Boileau J. C., Crexells C., Biron P.** — Free pulmonary passage of dopamine, Rev. canad. Biol., 1972, **31**, 1, 69—72.
9. **Even Ph.** — Biochimie et métabolisme pulmonaire. In: „Physiologie humaine" sub red. Meyer Ph., Flammarion Médecine-Sciences, 1977, p. 1 231—1 246.
10. **Ferreira S. H., Ng K. K., Vane J. R.** — The continuous bioassay of the release and disappearrance of the histamine in the circulation, Brit. J. Pharmacol., 1973, **49**, 4, 543—553.
11. **Ferreira S. H., Vane J. R.** — Prostaglandins: their disappearance from and release into the circulation, Nature (Lond.), 1967, **216**, 5 118, 868—873.
12. **Fishman A. P., Pietra G. G.** — Handling of bioactive materials by the lung. New England J. Med., 1974, **291**, 17, 884—890 (I part); 1974, **291**, 18, 953—959 (II part).
13. **Flower R. J.** — Prostaglandin metabolism in the lung. In: „Metabolic functions of the lung" (sub red.) (Bakhle Y. S., Vane J. R., Marcel Dekker Inc., New York, 1977, p. 85—122.
14. **Furano A. V., Green J. P.** — Uptake of biogenic amines by mast cells of the rat, J. Physiol. (Lond)., 1964, **170**, 2, 263—271.
15. **Gaddum J. H., Hebb C. O., Silver A., Swan A. A. B.** — 5-hydroxytryptamine. Pharmacological action and destruction in perfused lungs, Quart. J. exp. Physiol., 1953, **38**, 4, 255—262.
16. **Gillis C. N.** — Metabolism of vasoactive hormones by lung. Anesthesiology, 1973, **39**, 6, 626—632.
17. **Gillis C. N., Green N. M., Cronau L. H., Hammond G. L.** — Pulmonary extraction of 5-hydroxytryptamine and norepinephrine before and after cardiopulmonary bypass in man, Circulation Res., 1972, **30**, 4, 66—674.
18. **Ginn R., Vane J. R.** — Disappearance of catecholamines from the pulmonary circulation, Nature (Lond.), 1968, **219**, 5 155, 740—742.
19. **Gruby L. A., Rowlands C.** — The fate of 5-hydroxytryptamine in the lungs, Brit. J. Surg., 1971, **58**, 3, 525—532.
20. **Hăulică I., Petrescu G., Brănișteanu D. D.** — Sistemul renină-angiotensină, Ed. Junimea, Iași, 1978.
21. **Heinemann H. O., Fishman A. P.** — Nonrespiratory functions of mammalian lung, Physiol. Rev., 1969, **49**, 1, 1—47.
22. **Heinemann H. O., Ryan J. W., Ryan U. S.** — Is the lung a para-endocrine organ? Amer. J. Med., 1977, **63**, 4, 595—602.
23. **Huggins C. G., Corcoran R. J., Gordon J. S., Henry H. W., John J. P.** — Kinetics of the plasma and lung angiotensine I converting enzymes, Circulation Res., 1970, **26**, 15, I-93-101.
24. **Hughes J., Gillis C. N., Bloom F. C.** — The uptake and disposition of dl-noradrenaline in perfused rat lung, J. Pharmacol. exper. Ther., 1969, **169**, 2, 237—248.

25. **Iwasawa Y., Gillis C. N., Aghajavian G.** — Hypothermic inhibition of 5-hydroxytryptamine and norepinephrine uptake by lung; cellular location of amines after uptake, J. Pharmacol. exper. Ther., 1973, **186**, 3, 498—507.
26. **Johnson G. L., Kahn J. B.** — Cocaine ard antihistaminic compounds: comparison of effects of some cardiovascular actions of fluorepinephrine, tyramine and bretylium, J. Pharmacol. exper. Ther., 1966, **152**, 3, 458—468.
27. **Lenfant C.** — Nonrespiratory function of lung physiology, Feder. Proc., 1977, **36**, 13, 2 651—2 652.
28. **Mason R. J., Dobbs L. G., Greenleaf R. D., Williams M. C.** — Alveolar type II cells, Feder. Proc., 1977, **36**, 13, 2 697—2 702.
29. **McGiff J. C., Terragno N. A., Strand J. C., Lee J. B., Lonigro A. J.** — Selective passage of prostaglandins across the lung. Nature (Lond.), 1969, **223**, 5 207, 742—745.
30. **NG K.K.F., Vane J. R.** — Conversion of angiotensine I to angiotensine II, Nature (Lond.), 1967, **216**, 5 117, 762—766.
31. **Păuşescu E., Popescu Mihaela** — Prostaglandinele în biologie, Edit. ştiinţifică şi enciclopedică, Bucureşti, 1980.
32. **Pearse A. G. C.** — Common cytochemical and ultrastructural characteristics of cells producing polypeptide hormones (the APUD series) and their relevance to thyroid and ultimobranchial C cells and calcitonine, Proc. Roy. Soc. B., 1968, **170**, 1, 71—80.
33. **Pearse A. G. E.** — The diffuse neuroendocrine system and the APUD concept: related „endocrine" peptidis in brain, intestine, pituitary, placents and anuran cutaneous glands, Med. Biol., 1977, **55**, 3, 115—125.
34. **Pearse A. G. E., Polak J. M.** — Endocrine tumours of neural crest origin: neurolophomas, apudomas and the APUD concept, Med. Biol., 1974, **52**, 1, 3—18.
35. **Ryan J. W., Ryan U. S.** — Pulmonary endothelial cells. Feder. Proc., 1977, **36**, 13, 2 683—2 691.
36. **Ryan U. S., Ryan J. W.** — Correlations between the fine structure of the alveolar-capillary unit and its metabolic activities. În: „Metabolic functions of the lung" (sub red.) Bakhle Y. S., Vane J. R., Marcel Dekker Inc., New York, 1977, p. 197—232.
37. **Said S. I.** — The lung as a metabolic organ, New England J. Med., 1968. **279**, 28, 1 330—1334.
38. **Said S. I.** — The lung in relation to vasoactive hormones, Feder Proc., 1973, **32**, 9, 1 972—1 976.
39. **Said S. I.** — Endocrine role of the lung in disease, Amer. J. Med., 1974, **57**, 3, 453—465.
40. **Said S. I.** — Metabolic and endocrine functions of the lung. În: „Disorders of the respiratory tract in children", W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1977, cap. II, p. 62.
41. **Simionescu Maya** — Ultrastructural organization of the cellular capillary unit. Ciba Foundation Symposium 78, p. 11—36.
42. **Thet L. L., Delaney M. D., Gregorio C. A., Massaro D.** — Protein metabolism by rat lung: influence of fasting, glucose and insulin, J. appl. Physiol., 1977, **43**, 3, 463—467.
43. **Thomas D., Stein M., Tanabe G.** — Mechanism of bronchoconstriction produced by thromboemboli in dogs, Amer. J. Physiol., 1964, **206**, 6, 1 207—1 212.
44. **Thomas D. P., Vane J. R.** — 5-hydroxytryptamine in the circulation of the dog, Nature (Lond.), 1967, **216**, 5 113, 335—338.
45. **Vane J. R.** — The release and fate of vaso-active hormones in the circulation, Brit. J. Pharmacol., 1969, **35**, 2, 209—242.
46. **Vane Golde L. M. G.** — Metabolism of phospholipids in the lung, Amer. Rev. Resp. Dis., 1976, **114**, 6, 977—1 000.
47. **Vappaatalo H., Parantainen J.** — Prostaglandins; their biological and pharmacological role, Med. Biol., 1978, **56**, 4, 163—183.
48. **Yeager R. H., Massaro D.** — Glucose metabolism and glycoprotein synthesis by lung slices, J. appl. Physiol., 1972, **32**, 4, 477—482.
49. **Zurier R. B.** — Prostaglandins, inflammation and asthma, Arch. int. Med., 1974, **133**, 1, 101—110.

1.4. EXPLORAREA CLINICĂ A BOLNAVILOR PULMONARI

De la primul contact cu bolnavul, adică din timpul interogatoriului, clinicianul trebuie să urmărească clarificarea unei probleme esențiale: *simptomatologia este pulmonară sau nu?* Dacă faptul acesta este uneori simplu de stabilit (viroză respiratorie în context epidemiologic corespunzător, abces pulmonar cu vomică fetidă), alteori simptomele sînt insuficient de caracteristice pentru o orientare corectă din capul locului.

Astfel, la consultațiile ambulatorii medicul este solicitat frecvent de bolnavi cu rinosinuzite și faringite cronice, care se adresează pentru tuse și expectorație *matinală*. Numai un interogatoriu amănunțit privind simptomele respective (semne de rinosinuzită cronică, senzație de „gît încărcat“ dimineața și uneori răgușeală, expulzarea secrețiilor prin hemaj și tuse etc.), completat cu un examen clinic, orientează asupra căilor aeriene superioare. Alteori, bolnavii care consultă pentru dispnee sînt de fapt cardiaci, la care se instalează semnele aparent pulmonare („sufocări“) de insuficiență ventriculară stîngă; și aici anamneza competentă evidențiază caracterul adevărat al dispneii: polipnee superficială, accentuată de efort și *decubit* (de aceea apare frecvent noaptea și sporește confuzia cu astmul bronșic). De obicei este greu sau imposibil de precizat de la primul contact dacă un bolnav este „pulmonar“, numai fiindcă acuză dureri toracice, însoțite poate și de alte semne, la fel de nespecifice: subfebrilitate, inapetență, slăbire etc.

Simptomele funcționale pulmonare sînt puține și insuficient de specifice: durerea toracică are multe cauze extrarespiratorii, tusea își poate avea originea și în alte teritorii decît cele bronhopulmonare, sputa poate fi exclusiv orofaringiană și este practic mereu „contaminată“, iar dispneea poate avea mai multe cauze (detalii în tabelele I—IV). Este necesar ca interogatoriul să fie cît mai amănunțit pentru a stabili circumstanțele de apariție a simptomelor respective, caracterele lor, succesiunea în timp etc. În felul acesta se realizează corelațiile necesare unor prezumpții diagnostice.

Interogatoriul este primul contact cu bolnavul și el comportă obținerea unor date anamnestice privitoare la *antecedentele eredocolaterale* și *personale* ale cazului și la *istoricul bolii.* Sînt importante atît antecedentele patologice, cît și anamneza profesională.

De exemplu, pentru cancerul bronhopulmonar trebuie ținut seama de tabagism, contacte cu substanțe iritante bronșice, starea de tușitor cronic și eventuale sechele pulmonare. Aceiași factori de risc îi întîlnim și în bronșita cronică obstructivă. Pentru tuberculoză pledează antecedentele bacilare personale sau familiale, contactul prelungit cu un bolnav bacilifer, virajul tuberculinic recent, pleurezia serofibrinoasă sau existența unor „leziuni minime“. O intervenție chirurgicală recentă sau avort, varice conduc spre suspiciunea de embolie pulmonară, iar antecedente alergice (rinită, urticarie) pot fi argumente pentru astm. Existența diabetului face posibilă orice complicație pulmonară infecțioasă (frecvent tuberculoza), o hemoptizie poate fi consecința unei tulburări de coagulare și unele leziuni pleuropulmonare pot fi manifestări ale colagenozelor. Totodată trebuie ținut seama și de caracterul eredofamilial al unor boli, *Tabelul 1*

Caractere 1	Semnificația clinică 2
Întinsă în suprafață, corespunzînd unui mușchi sau unui grup muscular, accentuată de mișcare și la presiune (palpare)	Mialgii și miozite
Unilaterală, pe traiectul nervilor intercostali, cu exacerbare la presiune în punctele intercostale	Nevralgie intercostală
Unilaterală sau bilaterală, pe traiectul nervilor intercostali, însoțită de hiperestezie cutanată	Nevralgie intercostală simptomatică pentru patologia coloanei vertebrale
Violentă, sub formă de arsură pe traiectul nervilor intercostali	Nevrită zosteriană
Violentă, exacerbată în inspirație, tuse, strănut și la presiune, localizată într-un punct	Fractură costală
Surdă, localizată la nivelul cartilajelor costale (C_3 și C_4), cu sensibilitate spontană la presiune și independentă de mișcările respiratorii	Sindrom Tietze
Vie, cu caracter de junghi, pe o suprafață limitată, accentuată de respirație, tuse și strănut; ulterior se atenuează	Pleurezie exsudativă (serofibrinoasă sau purulentă)
Idem, dar recidivantă, tenace	Pleurită uscată
Idem, dar violentă și localizată la baza hemitoracelui	Pleurezie sau pleurită diafragmatică, abces subfrenic
Idem, dar cu caracter de „durere în eșarfă"	Pleurezie interlobară
Junghi violent, brusc, unilateral, survenind uneori în urma unui efort sau a unei chinte de tuse; senzație de asfixie, angoasă	Pneumotorax spontan
Violentă, submamelonară, accentuată în inspirație, provoacă polipnee superficială; apare după frison solemn	Pneumonie acută
La baza hemitoracelui stîng, surdă, recidivantă	Aerofagie, aerocolie și mai rar pleurită
Idem, dar cu caracter acut	Pancreatită acută, abces subfrenic, pleurezie diafragmatică
Vie, bruscă, localizată și unilaterală, la subiecți cu afecțiuni tromboembolice	Embolie pulmonară
Vie, persistentă și constrictivă, predominant în hemitoracele stîng, cu iradieri în membrul superior stîng, cu iradieri în membrul superior stîng, abdomen sau spate	Infarct miocardic

Tusea

Caractere	Semnificație fiziopatologică	Semnificație clinică
Uscată	Excitație a zonelor tusigene pulmonare (trahee, bronhii, pleură) sau extrapulmonare (faringe, esofag, ureche, colecist, uter și anexe etc.)	Debutul traheobronșitelor acute virale sau bacteriene, tuberculoză pulmonară incipientă, pleurezie și pleurită, cancer bronșic, tumori mediastinale și adenopatii traheobronșice, faringite și alte cauze extrapulmonare (rar)
Productivă	Prezența secrețiilor în tractul respirator	Toate afecțiunile bronhopulmonare inflamatoare și proliferative (uneori)
Matinală	Eliminarea secrețiilor acumulate în cursul nopții, fie bronhopulmonare fie rinofaringiene	Bronșiectazii, bronșite cronice, pioscleroze pulmonare, tuberculoză cavitară, rinofaringită cronică
Nocturnă	Hipersensibilitatea zonelor tusigene prin predominanța sistemului vagal în timpul nopții	Origine cardiacă (insuficiență ventriculară stîngă) sau pulmonară (astm bronșic, bronșită cronică etc.)
Pozițională	Excitarea zonelor tusigene datorită modului în care drenează secrețiile bronșice	În general datorită unor cavități: tuberculoasă, chist hidatic, infectat, bronșiectazie, piotorax cu fistulă bronșică etc.
Bitonală	Pareză de coardă vocală	Compresiune cu pareză de laringeu superior (anevrismul crosei aortice, tumoare tiroidiană, tumori mediastino-pulmonare)
Lătrătoare	Edem al laringelui și glotei și spasme ale mușchilor laringieni	Laringite (striduloase) la copiii mici
Răgușită, voalată	Inflamația sau infiltrația corzilor vocale	Laringite nespecifice sau specifice, crupul difteric, rujeolă, gripă, procese neoplazice
Chintoasă, spastică	Excitație violentă a zonelor tusigene	Tuse convulsivă, corpi străini inhalați, traheobronșită alergică, pneumopatii virale, compresiuni pe conductele traheobronșice (adenopatii, tumori), fistulă esobronșică
Moniliformă (chintă de tuse la fiecare inspirație)	Iritație continuă a zonelor tusigene	Bronhopneumonii acute grave

cum ar fi boala polichistică pulmonară, sindromul Kartagener, mucoviscidoza, microlitiaza alveolară etc.

În continuare trebuie avut în vedere că o proporție tot mai mare a populației este expusă la substanțe nocive pentru plămîn, cu precădere în cursul a diverse profesiuni, fapt care impune o anamneză profesională riguroasă. Expunerea la siliciu, azbest, caolinat etc. favorizează fibroza pulmonară. Inhalarea amoniacului, a unor halogeni, a emanațiilor de acizi, a fosgenului etc. determină inflamații acute ale mucoaselor respiratorii și edem pulmonar. Numeroase profesiuni pot fi astmogene (v. Astmul profesional). Contactul cu bumbacul determină bissinoza, iar lucrătorii care manipulează cînepa sînt expuși la canabioză (ambele sînt alveolite alergice extrinseci). Alte manifestări similare, întîlnite în mediul agricol, sînt „plămînul fermierului" prin inhalare de vegetale mucegăite (agentul declanșator fiind *Micropolyspora faeni*) și „boala crescătorilor de păsări" prin inhalarea antigenilor proteici din excretele păsărilor. Crescătorii de oi se pot parazita cu *Taenia echinococcus* (localizare hepatică și pulmonară — chistul hidatic).

Cele mai multe cazuri de pneumologie se prezintă pentru afecțiuni pulmonare *acute*, deci cu istoric scurt. În asemenea situații anamneza, investigațiile clinice și paraclinice ar putea fi încadrate, ca linie generală de conduită, în schema alăturată (fig. 1.4.1), ținîndu-se seama de frecvența mai mare a patologiei infecțioase (virale și bacteriene). Sindroamele acute neinfecțioase au o etiologie variată: pneumotorax spontan, inhalație de gaze toxice, inhalație sau înghițire de corpi străini, criză de astm, ruptură de bronhie cu emfizem mediastinal etc. Cînd este vorba de bolnavii cu afecțiuni *cronice*, căile de abordare a cazuisticii respective ar putea urma schema cealaltă (fig. 1.4.2); aici istoricul este, în general, laborios, fie că interesează evoluția unui caz cu diagnosticul cunoscut, fie că se urmărește elucidarea unui diagnostic. În toate cazurile cu evoluție prelungită, datele interogatoriului vor fi completate — cînd este posibil — cu documente obiective (filme radiotomografice, bu-

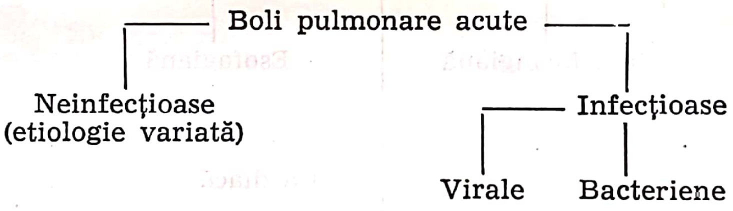


Fig. 1.4.1.

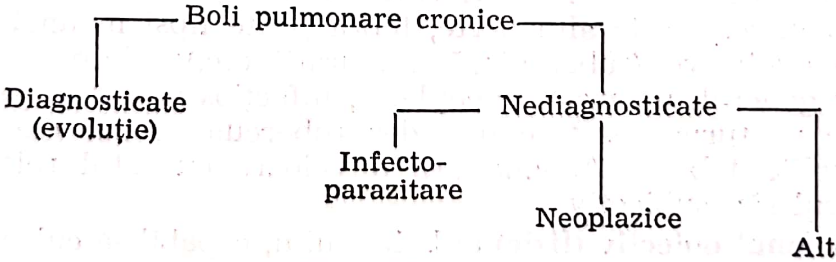


Fig. 1.4.2.

letine de explorări funcționale, bronhologice etc.) aflate în posesia bolnavului sau solicitate de la alte unități medico-sanitare.

O importanță deosebită pentru orientarea diagnosticului o are *modalitatea de debut* a bolii. Uneori se pot trage concluzii false dintr-un debut acut, care marchează — în realitate — începutul unei afecțiuni cronice; atît tuberculoza cît și neoplasmul bronhopulmonar pot debuta ca bronhopneumopatii acute făcînd posibile interpretări eronate. Alteori un istoric insuficient lasă nedescoperită existența unei faze prodromale semnificative (de exemplu: inapetență, slăbire, tuse uscată), în felul acesta considerîndu-se drept acută o boală cronică. Marcînd debutul bolii sau apărînd în cursul evoluției, *hemoptizia* alarmează bolnavul și îl determină să consulte medicul. În clarificarea unei presupuse hemoptizii trebuie ținut seama de originile variate ale sîngerării, așa cum sînt schematizate alăturat (fig. 1.4.3). Sîngerările nazofaringiene și esofagiene nu sînt precedate și însoțite, în general, de tuse, iar cele cardiace pot fi precizate prin examenul cordului (stenoză mitrală). În privința hemoptiziilor propriu-zise pulmonare este de reținut că urme de sînge în expectorație se pot întîlni în orice pneumopatie acută, ca și în unele bronșite cronice. De multe ori însă, ele pot fi semnul unei boli mai grave: tuberculoză, embolie, neoplasm sau bronșiectazie.

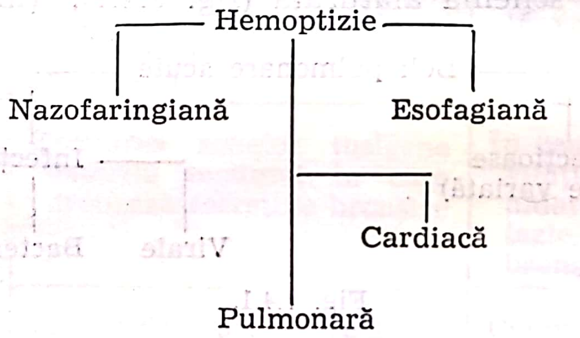


Fig. 1.4.3.

Dintre *semnele generale, febra* este frecventă în bolile aparatului respirator. Reflectînd, în general, o infecție este prețioasă pentru orientarea investigațiilor. Dar, în practică, este mai importantă (fiindcă poate deruta) febra din unele procese neoplazice și din cursul unor colagenoze, asupra cărora trebuie insistat cînd există discordanțe clinico-paraclinice și terapeutice. Pe de altă parte, febra poate lipsi în unele afecțiuni pulmonare evolutive (tuberculoză, supurații etc.). Pierderea ponderală indică, în general, un proces neoplazic, infecțios și uneori parazitar. Transpirațiile nocturne însoțesc mai des tuberculoza, dar ele se întîlnesc în toate bolile febrile. Astenia are o valoare cu totul relativă, dat fiind caracterul său subiectiv.

Examenul obiectiv (fizic) al bolnavului, capabil să culeagă date extrem de utile, se realizează prin *inspecție, palpație, percuție și auscultație.*

La *inspecție,* chiar din timpul interogatoriului, se pot înregistra o mulțime de detalii semnificative pentru orientarea investigațiilor și a diagnosticului. De pildă, faciesul cianotic, cu turgescența jugularelor și expirație șuierătoare îndreaptă bănuielile spre un sindrom bronșitic obstructiv, cianoza cu „edem în pelerină“ spre un sindrom de cavă su-

Tabelul *III*

Expectoraţia

Aspecte generale

Caractere	Semnificaţie fiziopatologică	Semnificaţie clinică
1	2	3
Seroasă	Transsudat alveolar sau exsudat bronşic	Edem pulmonar acut (spumoasă, „albuş de ou") sau unele cataruri bronşice (gaze iritante, factori inflamatori)
Mucoasă	Hipersecreţie a glandelor bronşice	Debutul traheobronşitelor acute sau în faza de vindecare a proceselor inflamatoare bronhopulmonare
Perlată	Idem	Conţine spiralele Curschmann şi eozinofile, marcînd sfîrşitul crizei de astm
Purulentă	Supuraţie pulmonară sau extrapulmonară drenată în bronhii; puroi galben sau galben-verzui	Supuraţii pulmonare sau extrapulmonare (pleurale, mediastinale, parietale) deschise în arborele bronşic
Mucopurulentă	Hipersecreţie a glandelor bronşice şi exsudat inflamator purulent	Traheobronşite acute şi cronice, bronşiectazii, tuberculoză pulmonară cavitară, piosscleroză cronică; în general, marchează cronicizarea proceselor supurative
Sanguinolentă	Sînge în arborele bronşic prin extravazare sau efracţie vasculară	În tuberculoză şi cancer (uneori „peltea de coacăze") este sanguinolentă pură; în pneumonie şi infarctul pulmonar este mucosanguinolentă, ruginie; în supuraţii este piosanguinolentă; în staza pulmonară este serosanguinolentă
	Aspecte particulare	
Vomica	Deschidere bruscă şi eliminarea unei colecţii lichidiene prin arborele bronşic	Abces pulmonar şi colecţii pleurale, mediastinale, subdiafragmatice sau chist hidatic

Continuare tabelul III

1	2	3
Fetidă	Asocierea unei flore microbiene anaerobe	Supurații pulmonare primitive sau secundare, bronșiectazii, piotorax fistulizat în bronhii
Galbenă sau galben-verzuie	Prezența bilei în spută	Fistulă bilio-bronșică
Mulaje bronșice	Straturi de fibrină dispuse concentric luînd forma conductelor bronșice	În astmul bronșic, bronșita pseudomembranoasă în difterie și rar în pneumonii sau tuberculoză
Calcificări, bronhioliți	Focar tuberculos calcificat (ganglionar sau parenchimatos)	În tuberculoză, în general, în formele inactive
Vezicule echinococice, membrane, cîrlige	Ruptură de chist hidatic pulmonar	Hidatidoză pulmonară

Tabelul IV

Dispneea

Caractere 1	Semnificație fiziopatologică 2	Semnificație clinică 3
Polipnee cu respirație superficială, accentuată de efort și decubit	Stază circulatorie pulmonară cu rigiditate consecutivă a plămînului	Insuficiență ventriculară stîngă (HTA, valvulopatii aortice, stenoză mitrală)
Idem, în acces nocturn (astm cardiac)	Poziția orizontală mărește staza pulmonară	Idem
Idem, cu expectorație seroasă (edem pulmonar acut)	Idem, cu extravazare din capilarele pulmonare	Idem

Continuare tabelul IV

1	2	3
Respirație periodică tip Cheyne-Stokes (perioade de apnee urmate de respirații cu amplitudini crescînde ce ating un maximum, după care amplitudinile descresc și survine din nou apneea)	Scăderea excitabilității centrului respirator	HTA, scleroză cerebrală, hemoragie intracraniană, uremie, după opiacee
Respirație tip Kussmaul (hiperpnee în 4 timpi egali: inspirație, pauză, expirație, pauză)	Acidoză metabolică	Diabet, nefrită, tulburări bulbare organice (encefalită, poliomielită), intoxicație salicilică
Bradipnee predominant inspiratorie, dramatică, cu tiraj (stridor)	Micșorarea glotei sau a traheii (congenitală sau dobîndită)	Malformație laringiană, corpi străini sau procese laringo traheale obstructive (inflamatoare, neoplazice)
Bradipnee predominant expiratorie, șuierătoare, în accese (frecvent nocturne), declanșate uneori de alergeni identificați	Spasm bronșiolar	Astm bronșic
Polipnee precedată de junghi toracic violent, dureroasă și superficială	Durere cu punct de plecare pleural și reducere bruscă a suprafeței respiratorii	Pneumotorax spontan
Necaracteristică, precedată de durere toracică și urmată de spute hemoptoice	Mecanism complex: reflex antalgic, hiperventilație compensatorie, insuficiență cord drept	Embolie pulmonară
Polipnee superficială, accentuată de efort	Rigiditate pulmonară, tulburare de difuziune a oxigenului	Fibroze interstițiale difuze
Polipnee dureroasă, superficială, în cadrul unui sindrom infecțios acut	Durere cu punct de plecare pleural; amplitudini respiratorii reduse, antalgice	Pneumonii bacteriene, pleurezii serofibrinoase tuberculoase, pleurezii purulente

perioară provocat cu mare probabilitate de un proces malign mediastinal, faciesul vultuos ne dirijează spre o boală infecțioasă acută, „galben-pai“ spre cancer și așa mai departe. Hipocratismul digital sugerează fie bronșiectazii supurate, fie tumori pulmonare sau boli congenitale cianozante. Inspecția toracelui va putea descoperi retracții (pahipleurită, fibrotorax), deformări (torace în carenă, torace excavat), cicatrice chirurgicale după toracoplastie sau exereză. Un hemitorace care bombează și are mișcări respiratorii limitate sugerează o pleurezie sau o formațiune tumorală gigantă intratoracică. Alteori, este prezentă o cifoscolioză marcată, care implică și tulburări de ventilație sau un torace „în butoi“, însoțit de dispnee expiratorie, care nu lasă nici un dubiu asupra diagnosticului de emfizem difuz. Vocea răgușită în contextul unei simptomatologii pulmonare cronice poate fi datorită tuberculozei pulmonare sau neoplasmului bronhopulmonar (fie leziuni specifice ale laringelui, fie pareză).

Prin *palpație* se obțin informații privind expansiunea toracelui (în inspir și expir), durerea pe traiectul unor nervi intercostali, existența unor puncte dureroase costale (fractură, carie, periostită) sau a crepitațiilor produse de un emfizem subcutanat (fistulă bronșică, emfizem mediastinal); totodată se apreciază dacă spațiile intercostale sînt lărgite (conținut intratoracic crescut în aer sau lichid) sau dimpotrivă îngustate (pahipleurită, fibroză, atelectazie). Dar informațiile cele mai prețioase se referă la transmiterea vibrațiilor vocale: amplificarea vibrațiilor traduce densificarea parenchimului pulmonar (crește conductibilitatea), iar diminuarea sau dispariția lor indică fie interpunerea unui strat lichidian sau gazos pleural, fie închiderea căilor bronșice cu atelectazie. Deci, se obțin date care informează despre modificările calitative ale structurilor fizice bronhopleuropulmonare. Palparea mai poate decela vibrații transmise de frecături pleurale sau de ronhusuri bronșice (ultimele dispar după tuse).

Percuția, efectuată corect pe un torace cu musculatura relaxată, aduce de asemenea date privitoare la însușirile țesuturilor intratoracice. Astfel, sonoritatea este crescută în condițiile creșterii conținutului gazos subiacent: hiperinflație pulmonară, bule mari de emfizem sau aer intrapleural (pneumotorax). Sonoritatea scade (submatitate, matitate) în condensările pulmonare (pneumonice sau atelectazice) și mai mult în revărsatele pleurale (matitate uneori „lemnoasă“). Percuția permite și evaluarea excursiei diafragmului (normal 3—5 cm).

Auscultația furnizează informații valoroase despre starea conductelor bronho-bronhiolo-alveolare. Murmurul vezicular este diminuat sau abolit datorită interpunerii intrapleurale de aer sau lichid, proceselor de pahipleurită, ca și creșterii conținutului de aer intrapulmonar (emfizem), a obstrucției totale a unei bronhii (atelectazie) sau a umplerii cu exsudat a spațiului bronhioloalveolar (leziune pneumonică); dar condensările pulmonare determină o transmisie mai bună a zgomotului glotic (suflu tubar). Prezența zgomotelor supraadăugate (raluri și frecături pleurale) are semnificație patologică. Astfel, ralurile ronflante indică secreții în bronhiile mari, sibilantele atestă mai ales spasmul bronhiolar, iar ralurile crepitante mărturisesc existența unui exsudat alveolar compact. Respirația astmatică (percepută însă uneori și în emfizem, bronșite, bronșiolite) este caracterizată printr-un expir prelungit, de obicei mai puternic, însoțit de șuierături (wheezing), raluri sibilante și ronflante. Ralurile subcrepitante sau buloase sînt provocate de secrețiile lichide din bronhiole, iar cracmentele după tuse semnalează, în general, focare de ramoliție. Frecăturile pleurale, uneori fine și alteori groase („pași pe zăpadă") marchează prezența exsudatului fibrinos în pleură.

Asociind și sistematizînd datele obținute cu metodele fizice, semnele se grupează în sindroame. Dintre ele, important este să se diferențieze în primul rînd cele două sindroame de condensare (pulmonară și pleurală), așa cum rezultă din compararea lor:

Sindromul de condensare pulmonară	*Sindromul de condensare pleurală* (revărsat pleural)
Diminuarea sonorității pulmonare (submatitate sau matitate)	Diminuarea sonorității pulmonare (submatitate sau matitate)
Păstrarea sau întărirea vibrațiilor vocale	Diminuarea sau abolirea vibrațiilor vocale
Diminuarea sau abolirea murmurului vezicular; uneori suflu tubar, bronhofonie, raluri crepitante sau subcrepitante	Diminuarea sau abolirea murmurului vezicular; uneori suflu pleuretic, egofonie, frecături pleurale
Clinic: pneumonie nespecifică sau tuberculoasă	*Clinic:* pleurezie serofibrinoasă, neoplazică, purulentă, hidrotorax, hemotorax

Se mai identifică ușor și sînt importante din punct de vedere practic încă două sindroame fizice:

Sindromul bronșic, care se caracterizează prin raluri ronflante și/sau sibilante, însoțite uneori de șuierătură bronșică (wheezing), la care se mai pot adăuga semne de emfizem. Corespunde clinic bronșitei, astmului, bronșiectaziei, emfizemului pulmonar, tumorilor bronșice sau unui corp străin intrabronșic.

Sindromul pleuretic gazos caracterizat prin timpanism, abolirea vibrațiilor vocale și a murmurului vezicular. Corespunde clinic pneumotoraxului spontan sau terapeutic.

Examenul fizic al aparatului respirator are unele *limite:* leziunile cu volum mic sau situate profund nu sînt percepute (peste 50% din cavernele tuberculoase sînt „mute"), anumite zone pulmonare sînt inaccesibile auscultației și sînt posibile erori privind topografia și întinderea leziunilor; în sfîrșit, semnele fizice nu au specificitate etiologică. Semnele fizice mai importante în unele din bolile plămînului și pleurei sînt prezentate în tabelul V.

Examenul clinic general, executat corect și detaliat, este obligatoriu; datorită numeroaselor conexiuni și interferențe patologice, examenul clinic al aparatului respirator trebuie încadrat — de fapt — în examenul întregului organism.

Este cunoscută relația dintre sinuzită, dextrocardie și bronșiectazie (sindromul congenital Kartagener); în general, focarele cronice rino-sino-faringiene pot întreține supurații bronșice. Aceleași focare, ca și granuloamele dentare, sînt uneori răspunzătoare de un abces pulmonar prin aspirație; la alcoolici și epileptici abcesul pulmonar este favorizat de conținutul gastric regurgitat și aspirat (în somn sau în criză). Se cunoaște, de asemenea, legătura între fibroza chistică a pancreasului și diverse bronhopatii, ca și aceea dintre ulcerul gastric sau rezecția gastrică și incidența sporită a tuberculozei pulmonare la subiecții respectivi.

Tabelul V

Semne fizice mai importante în boli ale plămînului și pleurei

Diagnostic 1	Substrat fizic 2	Inspecție 3	Palpare 4	Percuție 5	Auscultație 6	Observații 7
Abces	Spațiu cavitar umplut cu puroi	—	—	Posibilă matitate circumscrisă	— Murmur vezicular diminuat sau respirație bronșică, uneori raluri umede — Cînd este parțial umplut posibil semne de cavernă	Febră, stare generală afectată, spută fetidă cînd comunică cu o bronhie Abcesele mici sau cele situate central pot fi „mute“
Astm (în acces)	Bronhospasm	Dispnee expiratorie, facies anxios	—	Hipersonoritate, bazele coborîte cu amplitudine respiratorie scăzută	— Expir prelungit însoțit de wheezing — Raluri sibilante și ronflante	— Spută vîscoasă, perlată — Tuse
Atelectazie	Condensare după obturare bronșică (prin tumori, corpi străini) și resorbția aerului din teritoriul neventilat	— Torace asimetric, uneori turtit unilateral; eventual aspirarea spațiilor intercostale în inspir — Retracție costală cu îngustarea spațiilor intercostale	Vibrații vocale normale, diminuate sau abolite (bronhie obstructivă)	Matitate variabilă cu transmisie scăzută a vibrațiilor vocale	— Zgomote respiratorii diminuate sau absente — Bronhofonie scăzută sau absentă	Semnele sînt cu atît mai importante, cu cît atelectazia este mai mare

Bronșită acută		—	—	—	Inițial zgomote normale, apoi apar raluri ronflante, sibilante, eventual wheezing, uneori subcrepitante și în caz de bronhospasm expir prelungit	Dureri retrosternale în traheobronșită, inițial tuse uscată apoi cu spută mucopurulentă
Bronșită cronică		Uneori facies congestiv Dispnee și cianoză în episoadele acute Torace puțin dilatat Traheea suprasternală scurtată (sternul ridicat) Uneori asinergie respiratorie Uneori jugulare turgescente	—	—	Raluri ronflante, sibilante, adesea și subcrepitante, variabile ca sediu și intensitate de la o zi la alta; uneori wheezing	Istoric lung cu episoade repetate de acutizare, spută mucoasă, mucopurulentă sau purulentă
Bronșiectazie			—	Matitate circumscrisă cînd există zone de condensare	— Respirație bronșică pînă la amforică — Raluri subcrepitante mijlocii și mari	Spută abundentă, purulentă mai ales dimineața, tendință la episoade febrile, uneori hemoptizii, pneumonii recidivante, uneori afectarea stării generale Hipocratism digital (20%)

Tabelul V (continuare)

1	2	3	4	5	6	7
Cavernă tuberculoasă	Spațiu cavitar, de obicei umplut cu aer	—	—	— Uneori matitate — Posibil răsunet timpanitic	— Respirație bronșică sau amforică cînd bronhia de drenaj este permeabilă; zgomote respiratorii diminuate cînd bronhia de drenaj este obstruată — Raluri subcrepitante consonante cînd peretele cavernei este în tensiune — Cracmente cînd caverna conține mase cazeoase	— Numai cavernele mari, superficiale dau semne la examenul fizic — Adesea tuse, spută mucopurulentă, febră, neregulată (în jur de 38°), transpirații, inapetență, slăbire, hemoptizii
Emfizem	Conținut crescut de aer în plămîn	— Conjunctive congestionate — Cianoză de obicei prezentă la efort — Torace „în butoi“ cu diametrul anteroposterior mărit, unghiul epigastric mărit, coaste orizontalizate, adesea rigiditate toracică, gro-	—	— Hipersonoritate — Bazele scoborîte cu amplitudinea mișcărilor respiratorii diminuată — Aria matității cardiace și hepatice micșorată	— Zgomote respiratorii adesea diminuate — Expirul prelungit — Zgomote supraadăugate (raluri) în caz de bronșită și bronhospasm	Mai frecvent la bărbați în vîrstă Adesea asociat cu bronșită cronică

		pile supraclaviculare pline — Adesea jugulare dilatate — Uneori aspirație a spațiilor intercostale la bază în inspir — Dispnee la efort				
Infarct	Condensare consecutivă obturării embolice a unor ramuri ale arterei pulmonare	—	—	Uneori matitate circumscrisă	— Murmur vezicular normal — Raluri crepitante, frecături pleurale	— Semnele sînt prezente în infarctele mai mari și superficiale — Mai frecvent situat în dreapta și caudal — Durere bruscă, adesea febră, spută sanguinolentă
Infiltrat	Condensare de obicei de natură inflamatorie (pneumonii, bronhopneumonii)	— Respirație accelerată, cianoză, excursii respiratorii micșorate (în infiltratele mari) — Uneori facies vultuos	— Vibrații vocale normale sau întărite	Matitate sau submatitate	— Respirație bronșică, suflu tubar — Raluri crepitante sau subcrepitante mici — Bronhofonie întărită	
Pleurită	Prezență de fibrină în cavitatea pleurală	Excursii respiratorii diminează din cauza durerii, spații intercostale uneori îngustate	Uneori frecături pleurale perceptibile	Mișcarea bazei scăzută	Frecături pleurale	Este adesea primul stadiu al unei pleurezii

Tabelul V (continuare)

1	2	3	4	5	6	7
Pleurezie (sau revărsat pleural)	Prezență de lichid în cavitatea pleurală	— Excursii respiratorii diminuate de partea respectivă — Spații intercostale bombate sau bombarea hemitoracelui afectat	Vibrații vocale diminuate sau abolite	— Matitate cu nivelul superior adesea caracteristic (linia lui Damoiseau) — Uneori deplasarea mediastinului și coborîrea diafragmului — Cînd lichidul este puțin, el poate fi decelat numai prin percuție ușoară	— Murmur vezicular diminuat sau abolit — Zonă cu respirație bronșică resp. Suflu pleuretic la nivelul superior al lichidului — Bronhofonie scăzută — Egofonie — Pectorilocvie afonă	
Pahipleurită	Țesut cicatriceal în spațiul pleural	— Excursii respiratorii diminuate — Spații intercostale îngustate, uneori retracția hemitoracelui respectiv cu eventuală scolioză vertebrală	Vibrații vocale diminuate	— Matitate — Mișcarea bazei scăzută sau suprimată — Linia de delimitare a matității necaracteristică	— Murmur vezicular diminuat — Bronhofonie scăzută	

Pneumotorax deschis (fără tensiune)	Prezență de aer în cavitatea pleurală pătruns din afară (traumatism, puncție) sau din plămîni	Spații intercostale lărgite	Vibrații vocale abolite sau diminuate	Hipersonoritate pînă la timpanism	Zgomote respiratorii slăbite pînă la dispariție	
Pneumotorax închis	Cu orificiu închis	”	”	Uneori modificări minore	Bronhofonie scăzută sau absentă	Emfizem cutanat posibil în pneumotoraxul traumatic
Pneumotorax cu supapă (cu tensiune)	Comunicarea de tip supapă între cavitatea pleurală și bronhie permite aerului să intre în cavitate în inspir, dar îl împiedică să iasă în expir	Spații intercostale lărgite și bombate Mișcări respiratorii limitate	”	Hipersonoritate pînă la timpanism Mediastinul și cordul deplasate spre partea sănătoasă	”	”
Fluidopneumotorax (hidro-, pio-, hemopneumotorax)	— Prezență de aer și lichid în cavitatea pleurală		Vibrații vocale diminuate sau abolite	— Hipersonoritate pînă la timpanism — Matitate la bază cu nivel orizontal indiferent de poziția bolnavului	— Zgomote respiratorii diminuate sau abolite — Bronhofonie scăzută sau dispărută	

Cancerul bronhopulmonar se poate revela prin metastaze (cerebrale, osoase, hepatice etc.) sau — frecvent — prin diverse sindroame paraneoplazice. În bolile de sistem, cum este sarcoidoza, localizarea respiratorie poate însoți alte localizări (oculare, osoase etc.). În lupusul eritematos coexistă leziuni ale pielii cu cele renale și pleuropulmonare, iar o hemopatie se poate manifesta cu hemoptizii sau se însoțește de adenopatie hilară și leziuni pulmonare.

Între varicele membrelor inferioare și embolia pulmonară există uneori relația cauză-efect, ca și între hipertensiunea arterială (cu insuficiență ventriculară stîngă) și edemul pulmonar acut. O relație de asemenea directă este prezentă între un avort septic și o pleurezie purulentă.

Examenul clinic general este necesar pentru a putea diagnostica metastaze sau complicații la distanță ale bolilor pulmonare, pentru a preciza dacă boala pulmonară este secundară altei afecțiuni, sau dacă este o simplă localizare în cadrul unei boli de sistem, precum și pentru a descoperi alte afecțiuni coexistente și a stabili eventuale relații între acestea și afecțiunea respiratorie.

1.5. EXPLORAREA DE LABORATOR ÎN PNEUMOLOGIE

În patologia pulmonară, ca în toate capitolele de patologie, explorarea paraclinică sau de laborator face parte integrantă din investigația bolnavilor, aducînd elemente diagnostice și prognostice dintre cele mai importante. Diagnosticul modern pneumologic nu se mai poate concepe astăzi fără investigațiile de laborator. Succesiunea acestora în expunerea care urmează este mai degrabă întîmplătoare decît în ordinea importanței lor pentru că, în funcție de boală și bolnavul investigat, unele pot să aducă informații mai pertinente decît altele. În mod obișnuit explorarea de laborator se începe totuși cu examenul radiologic, obligator în toate cazurile, și se continuă cu celelalte, care, deși sînt decisive în unele boli pulmonare, pot să nu fie indispensabile în altele. Succesiunea lor este dictată de medicul specialist, în fiecare caz concret de boală, în funcție de firul logicii diagnosticului impus de particularitățile cazului respectiv. Fiecare din metodele de explorare expuse aduce informații într-un alt domeniu sau compartiment și ele se completează reciproc și în ansamblu, neputîndu-se înlocui decît rareori una printr-alta.

Este de la sine înțeles că aplicarea oricărei investigații paraclinice trebuie să rezulte dintr-o necesitate diagnostică, în interesul bolnavului și evitîndu-se orice agresiune iatrogenă.

1.5.1. EXPLORAREA RADIOLOGICĂ

Investigația radiologică ocupă un loc de o importanță cu totul deosebită, în cadrul complexului de investigații paraclinice, necesară unui diagnostic corect în sfera aparatului respirator. Importanța ei se datorește în primul rînd rolului pe care îl are în depistarea unor procese patologice, din care — multe fiind mute clinic — nu îngrijorează pacientul, ceea ce îl face să nu solicite un ajutor medical.

Din această cauză, examene de rutină — pentru control prenupțial, pentru angajare etc. — pot deveni semnale de alarmă sau descoperi boli nebănuite pînă în acel moment, din care unele de o mare gravitate.

Investigația radiologică în scop diagnostic reprezintă prima intervenție paraclinică, la primul contact cu bolnavul, după primele informații anamnestice culese de clinician. Examenul radiologic în acest moment are un rol de identificare a modificărilor patologice din sfera pleuropulmonară și dirijează gîndirea clinicianului către o anumită grupă de boli, îndepărtînd alte grupe, care realizează aspecte deosebite. Odată identificate modificările care situează cazul într-o anumită categorie patologică, se trece la procesul de corelare cu datele clinice care, de multe ori, sînt sugerate de aspectul radiologic. Urmează apoi efectuarea unei întregi game de proceduri radiologice speciale, de laborator, de explorări funcționale pînă la examene anatomopatologice pe materiale prelevate prin puncție sau peroperator.

Investigația radiologică nu oferă un diagnostic complet, dar ea este obligator necesară pentru stabilirea unui diagnostic de către „echipa“ de specialiști.

În cazul aparatului respirator s-a crezut — și unii mai cred încă și acum — că investigația radiologică nu prezintă dificultăți. Practica demonstrează însă că diagnosticul radiologic în pneumologie solicită o deosebită pregătire și experiență în alegerea procedurilor, uneori de înaltă tehnicitate și în interpretarea datelor oferite de către acestea.

Alegerea procedurilor trebuie făcută de la simplu la complex, nu trebuie să se utilizeze toate posibilitățile metodei atunci cînd nu este necesar, nu trebuie efectuate proceduri care se știe, de la început, că nu aduc nici o informație în scopul stabilirii diagnosticului. Procedurile utilizate trebuie efectuate cu o tehnică ireproșabilă, altfel se pot pierde informații indispensabile pentru diagnostic sau pot conduce la greșeli grave.

În diversele tratate de specialitate se discută, uneori în contradictoriu, asupra procedurii utile ca prim moment radiologic. Mulți autori recomandă pentru investigația de identificare efectuarea unei radiografii ținînd seama de avantajele acestei proceduri. Alții, precum și experiența noastră, au dovedit că examenul de identificare ideal, în clinica pneumologică, este radioscopia, urmînd ca apoi după efectuarea unui examen clinic bine condus, care a pus în evidență o suferință pulmonară, să se efectueze celelalte proceduri, începînd cu radiografia, proceduri care vor completa tabloul patologic cu detalii radiologice din ce în ce mai fine.

Depistarea radiologică a proceselor patologice pleuropulmonare poate fi efectuată în două situații total diferite:

— cînd pacientul se prezintă la medic cu o serie de simptome clinice;

— în cazul examenelor de depistare organizate sau întîmplătoare, cînd persoane fără vreo simptomatologie clinică evidentă sînt examinate radiologic.

În primul caz medicul radiolog este avertizat asupra stării de boală a pacientului, i se comunică simptomele acestuia, informații care pot să fie îmbogățite prin discuția dintre radiolog și bolnav. Atunci se va efectua o radioscopie cu atenție și cu o tehnică cît mai bună pentru punerea în evidență a modificărilor „decelabile radioscopic". În cazul în care concluziile clinice diverg de la datele obținute radiologic, în sensul că radiologul nu decelează procese patologice, se va trece la efectuarea altor proceduri, din ce în ce mai analitice, de mai mare finețe, care vor duce la descoperirea unor modificări patologice, dacă acestea există; acum este solicitată măiestria radiologului care trebuie să aleagă procedurile într-o gradație logică de la simplu la complex, precum și numai acelea care sînt necesare.

În al doilea caz, în depistările de masă, în examinările radiologice întîmplătoare, cînd cetățeanul se prezintă fără vreo simptomatologie clinică, ci adesea chemat, făcînd parte dintr-o grupă periclitată sau periclitantă, sau pentru efectuarea examenelor radiologice de rutină, i se va efectua o radiofotografie, care uneori poate pune în evidență un proces patologic, pînă atunci total ignorat de către pacient.

RADIOSCOPIA PULMONARĂ

Este procedura radiologică de bază și de neînlocuit în investigarea aparatului respirator, cel puțin pentru bolnavii care sînt examinați pentru prima dată. O radioscopie efectuată de un specialist cu experiență face ca procentul de diagnostice eronate să scadă foarte mult față de cazurile cînd s-a efectuat doar o radiografie.

Radioscopia oferă un aspect general, panoramic al etajului toracal realizînd o vedere în spațiu atît a organelor toracale, cît și a leziunilor de la acest nivel.

Pacientul poate fi examinat în orice poziție sau incidență (ortostatism, decubit, Trendelenburg etc.) pentru decelarea leziunilor care sînt ascunse de elementele anatomice din zonă (inimă, cupole diafragmatice, coaste, stern etc.) sau a modificărilor care își schimbă aspectul în anumite poziții — ortostatism, decubit dorsal etc. — așa cum se întîmplă în cazul revărsatelor pleurale libere sau închistate, în aspergiloame etc.

Tehnica de examinare trebuie să fie pusă la punct și adecvată la fiecare caz în parte. Examenul se efectuează în rotație curgătoare, pacientul fiind examinat mai întîi în poziție frontală cu fața la ecran, apoi rotat încet sub privirile examinatorului spre pozițiile oblice anterioare, pînă la poziția sagitală. Examinarea va continua, rotația ducînd pacientul în poziție oblică posterioară pînă cînd va ajunge cu spatele la ecran. În tot acest timp se vor căuta eventualele modificări patologice și se vor alege pozițiile cele mai favorabile pentru efectuarea unor imagini radiografice „țintite".

Examinarea bolnavului numai din față și din profil poate conduce de multe ori la erori de diagnostic cu ignorarea unor imagini uneori de mare importanță pentru diagnostic.

Un alt avantaj pe care îl conferă radioscopia este acela că examinatorul este în contact direct cu pacientul și poate să-i solicite, în timpul examenului, o serie de informații anamnestice suplimentare, informații cerute de imaginea de pe ecran.

Este necesar ca medicul radiolog să cunoască istoricul bolii și să facă o anamneză cît mai amănunțită pentru a căuta modificările ce corespund simptomelor clinice (acest lucru duce la scurtarea timpului de examinare la ecran). Această informare poate să se îmbogățească și în timpul examenului. Este însă reprobabil obiceiul unor medici care încep anamneza odată cu efectuarea radioscopiei, făcînd acest dialog „sub raze“, iradiind bolnavul 10—15 minute. Din această cauză mulți din autorii de tratate atrag atenția asupra cantității mari de radiații pe care o primește pacientul și examinatorul în timpul unei radioscopii prelungite.

De regulă, este bine ca o radioscopie să nu fie efectuată în mai mult de 1—1,5 minute, datele care sînt necesare trebuind să se clarifice prin celelalte proceduri.

Radioscopia se efectuează cu o aparatură simplă, de mică putere, ce poate fi găsită la cele mai mici unități medico-sanitare și de asemenea nu necesită materiale și instalații fotografice.

Un avantaj de mare importanță al radioscopiei este acela că examinarea este dinamică și pune în evidență și modificări funcționale.

Se pot urmări mișcările elementelor anatomice ale conținătorului (coaste, hemidiafragme, stern), mișcările organelor mediastinale și ale mediastinului în toată masa lui, ale desenului pulmonar în timpul respirației, modificările de deplasare ale arcurilor costale etc. În stare normală arcurile costale se deplasează proporțional cu amplitudinea mișcărilor respiratorii. Diminuarea gradului de deplasare a acestora pune problema unui emfizem sau a hiperinflației, a unei anchiloze a articulațiilor costo-vertebrale (spondilartrită ankilopoietică), tot atît de importantă fiind și urmărirea simetriei deplasării lor pe cele două hemitorace.

Aceeași atenție se acordă deplasării hemidiafragmelor. Se va urmări amplitudinea acesteia, știut fiind că în stare normală hemidiafragmele prezintă o deplasare de 4—6 cm; reducerea sau accentuarea acesteia pune problema unor modificări patologice. Nu mai puțin importantă este urmărirea sensului de deplasare a fiecărui hemidiafragm în parte, cunoscut fiind că o mișcare paradoxală, în balanță, a hemidiafragmelor poate constitui uneori semnul unor procese destul de grave.

Mișcarea pendulară a mediastinului (Holzknecht), semn al proceselor patologice care produc inegalitate de presiune în cîmpurile pulmonare, este decelată tot radioscopic. Uneori numai acest semn poate fi revelator pentru diagnosticul de neoplasm pulmonar incipient.

Amplitudinea mișcărilor cardiace și aortice este apreciată tot prin radioscopie (excluzînd procedurile speciale care necesită o aparatură mai puțin frecvent întîlnită).

Esofagul beneficiază în mod cu totul deosebit de examinarea radioscopică. Enunțînd numai modificările esofagului în cancerul mediastino-pulmonar, observarea de mișcări peristaltice terțiare, pseudodiverticulii Bársony, acalazia, esofagul de sticlă în sclerodermie, menționăm numai cîteva din modificările patologice ale acestui organ care pot fi întîlnite doar radioscopic.

Sînt de amintit, de asemenea, probele Valsalva și Müller, precum și semnul lui Esendero Nemenoff, care se urmăresc în cele mai bune condiții radioscopic, probe care pot diferenția formațiunile tumorale lichidiene, în special vasculare, de cele dure.

De remarcat în favoarea radioscopiei este aportul adus examinării radiocineticii, care contribuie la studiul funcției ventilatorii.

Pentru decelarea modificărilor ventilatorii (volum rezidual, fenomene de *„air trapping“*, aprecieri ale valorii unor hiperinflații prin tulburări de permeabilitate bronșică), se efectuează radioscopia în poziție frontală și sagitală, mai întîi în respirație liniștită, apoi în respirație profundă.

Se urmărește luminozitatea cîmpurilor pulmonare, făcîndu-se comparație între cele două hemitorace, în timp ce pacientul respiră liniștit. Recomandînd pacientului să respire adînc, vor fi urmărite mișcările coastelor și ale hemidiafragmelor, precum — și mai ales — diferența de luminozitate și dimensiunile spațiilor hipertransparente retrosternale și retrocardiace examinate din profil. Această metodă de examinare pune în evidență stările de hiperinflație din plămîni, uneori din teritoriul unui segment sau lob, semn important în diagnosticul precoce al cancerului bronșic.

Radioscopia prezintă însă și o serie de dezavantaje care au determinat pe mulți autori să o considere ca o procedură radiologică minoră pentru diagnosticul aparatului respirator.

— Radioscopia nu oferă un document obiectiv și de referință pentru examene anterioare; singurul document îl reprezintă biletul redactat, care este subiectiv, depinde de pregătirea profesională a examinatorului, de posibilitatea lui de a se exprima, de starea lui psihică în momentul redactării, de starea de odihnă sau de oboseală și încă o serie de factori subiectivi dependenți de examinator.

— Examenul radioscopic se efectuează într-o sală obscură; cînd obscuritatea nu este perfectă, suferă calitatea examenului.

— Acuitatea vizuală este mult redusă cînd se lucrează în întuneric, fapt ce face să se diminueze posibilitățile de decelare a unor leziuni mai mici. Acuitatea vizuală este determinată și de posibilitatea de adaptare la întuneric a examinatorului, mult redusă în unele cazuri.

— Datorită luminiscenței slabe a ecranelor radioscopice, multe leziuni, mai ales cele sub 1 cm diametru, cînd au intensitate mică și sub 0,5 cm cînd sînt de intensitate calcară, scapă vizibilității.

RADIOSCOPIA PULMONARĂ

Împreună cu radioscopia reprezintă procedurile sintetice ale investigației radiologice, proceduri care pun în evidență suma modificărilor patologice în zonă, prezentîndu-le în spațiu, localizîndu-le și determinîndu-le relațiile cu organele toracale.

Radiografia pulmonară reprezintă o procedură de identificare și de diagnostic a proceselor patologice pulmonare. Ea va fi efectuată imediat după radioscopie, cu scopul de a analiza mai obiectiv leziunile depistate radioscopic, precum și de a pune în evidență leziunile ce nu au fost decelate radioscopic la pacienții cu simptomatologie clinică.

Radiografia nu poate înlocui radioscopia, dar nici nu poate să fie înlocuită de aceasta din urmă. Ambele proceduri se completează reciproc și sînt necesare în procesul de investigare și de diagnostic al pneumopaților. Astfel, multe procese patologice cu o intensitate foarte slabă au fost decelate radioscopic și nu au fost vizibile pe filmul radiografic, după cum leziunile miliare au fost uneori ignorate radioscopic și apoi decelate radiografic.

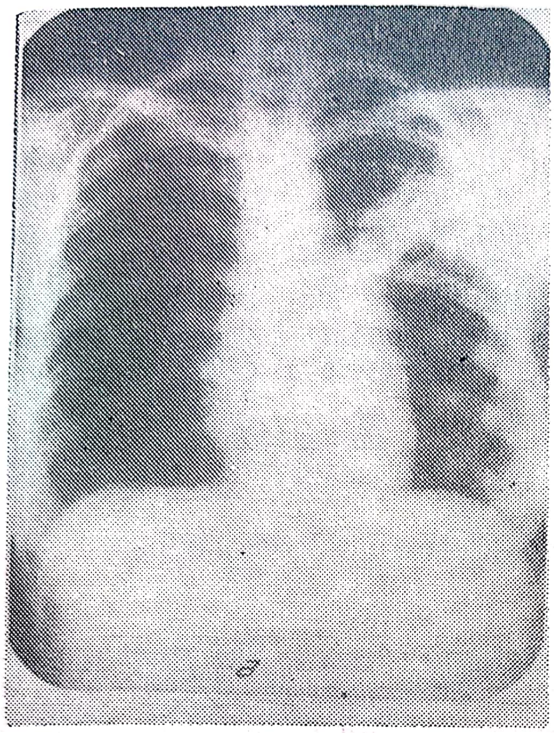


Fig. 1.5.1.1 a — Radiografie pulmonară din față.

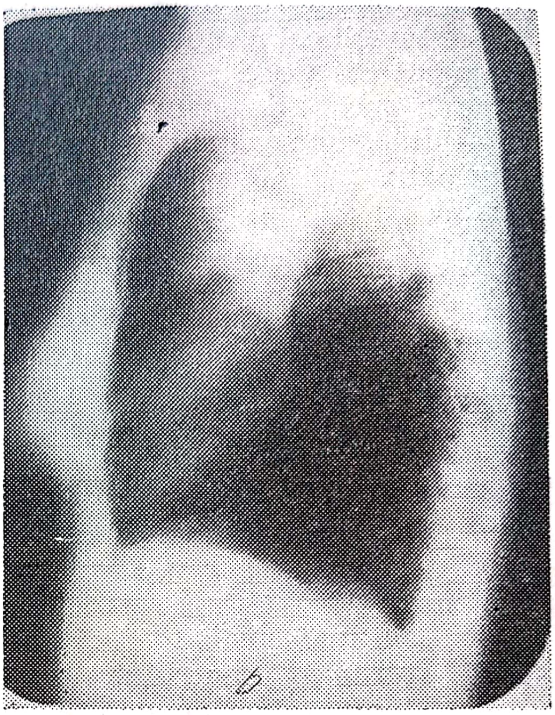


Fig. 1.5.1.1 b — Radiografie pulmonară din profil.

Radiografia pulmonară standard este efectuată întotdeauna (cu rare excepții, cînd starea bolnavului nu o permite) în ortostatism, în două poziții — frontală și sagitală — pentru a obține o imagine tridimensională (fig. 1.5.11 *a* și *b*). Majoritatea autorilor propun ca imaginea să fie efectuată în inspir pentru a se crea un contrast cît mai bun prin cantitatea mare de aer din plămîni, pentru a îndepărta cît mai mult coastele între ele și a coborî pe cît posibil diafragmul. Constantele electrice trebuie să fie astfel alese, ca imaginea să fie cît mai bună: umbra coloanei să nu transpară prin opacitatea cordului (radiografie dură), iar desenul pulmonar să nu fie extrem de bogat (radiografie subexpusă), disimulînd astfel leziunile opace cu intensitate mică. De aceea constantele electrice variază de la pacient la pacient, în funcție de aspectul somatic și de structura tisulară a pereților toracelui: țesut adipos abundent, țesut muscular predominant etc.

O grijă deosebită se acordă poziției pacientului: planul frontal, respectiv cel sagital al pacientului, trebuie să fie paralel cu cel al filmului, să se scoată din cîmpurile pulmonare umbrele scapulelor. Timpul de expunere trebuie să fie cît mai scurt, pe cît posibil cît mai aproape de 0,01 secunde (aceasta depinde însă și de capacitatea aparatului), bolnavul va fi pus în apnee absolută, după ce a inspirat profund. Unii autori efectuează radiografiile în manevra Valsalva, susținînd că imaginea ar fi mai de calitate. Distanța va fi de 1,80—2 m (teleradiografie) pentru a nu se deforma imaginea organelor și a se obține dimensiuni cît mai apropiate de cele normale.

Radiografia pulmonară în scop diagnostic prezintă o serie de avantaje și dezavantaje față de radioscopie.

Ca avantaje se recunosc:

— Imaginea radiologică este „fixată“ pe un document, ce poate fi examinat ori de cîte ori este nevoie, de un număr infinit de specialişti, chiar în unităţi de specialitate din localităţi diferite.

— Imaginea constituie un document de referinţă pentru examenele ulterioare, mai ales cînd se urmăreşte dinamica în timp. Aceasta este valabil, în special, pentru confirmarea sau infirmarea diagnosticului de neoplasm pulmonar, care, de cele mai multe ori prezintă o dinamică vie, tumoarea crescînd (în funcţie de „timpul de dedublare“) uneori cu 0,5—1 cm în diametru, în timpul unei luni. Acelaşi lucru este valabil şi pentru multe alte procese patologice (infiltratele Loeffler, epituberculoza etc.).

— Interpretarea imaginilor nu depinde de starea de oboseală sau pregătirea profesională a examinatorului; unele scăpări de interpretare pot fi remediate ulterior.

— Radiografia pune în evidenţă modificări patologice mici care nu pot fi decelate pe ecranul radioscopic.

Printre dezavantaje se recunosc:

— Este mai costisitoare: se utilizează filme (de cele mai mari dimensiuni), substanţe pentru prelucrarea fotografică, cameră obscură etc.

— Oferă o imagine statică, nu pune în evidenţă modificările funcţionale. Acest fapt demonstrează perfect necesitatea coroborării celor două proceduri — radiografia şi radioscopia.

— Şterge opacităţile de intensitate foarte mică care deseori se observă mai bine pe ecranul radioscopic. Această ştergere se produce mai ales pe radiografiile cu constante electrice mai mari; cînd radiografia este efectuată cu raze moi, desenul pulmonar apare foarte încărcat şi disimulează leziunile de mică intensitate.

— Poate „pierde“ imagini ascunse de diversele elemente anatomice. Astfel, leziuni situate în spatele inimii, a cupolelor diafragmului, proiectate pe imaginea coloanei vertebrale, sau sub arcurile costale, pot să nu fie vizibile, mai ales cînd asemenea imagini au o intensitate mai mică.

Din enumerarea avantajelor şi dezavantajelor celor două proceduri reiese încă odată, în mod evident, necesitatea utilizării ambelor în scopul obţinerii unei informaţii cît mai precoce.

TEHNICI RADIOGRAFICE SPECIALE

Imaginile radiologice obţinute pe ecranul radioscopic şi filmul radiografic standard sînt de multe ori insuficiente pentru diagnostic, avînd în vedere că scapă unele detalii, uneori imperios necesare. Se vor efectua proceduri radiografice speciale, care sînt considerate proceduri analitice; examinate singure, fără o radiografie standard, ele nu au rol diagnostic, deoarece nu oferă o privire globală asupra procesului patologic şi a organului afectat. Aceste radiografii furnizează însă elemente de diagnostic, uneori de o valoare categorică.

Radiografii efectuate în poziţii oblice (OAD, OAS, OPD, OPS) cu constante electrice medii aduc precizări asupra localizării unor procese patologice în raport cu unele organe. Ele sînt utilizate ori de cîte ori cele două poziţii clasice — faţă şi profil — sînt insuficiente pentru precizarea acestui element. Ele se utilizează și atunci cînd se caută relațiile între un proces patologic și un organ — așa cum se întîmplă în cazul anevrismului de aortă, sau cord, al proceselor tumorale pleurale etc. Radiografia în poziții oblice se efectuează în unghiuri alese în prealabil radioscopic.

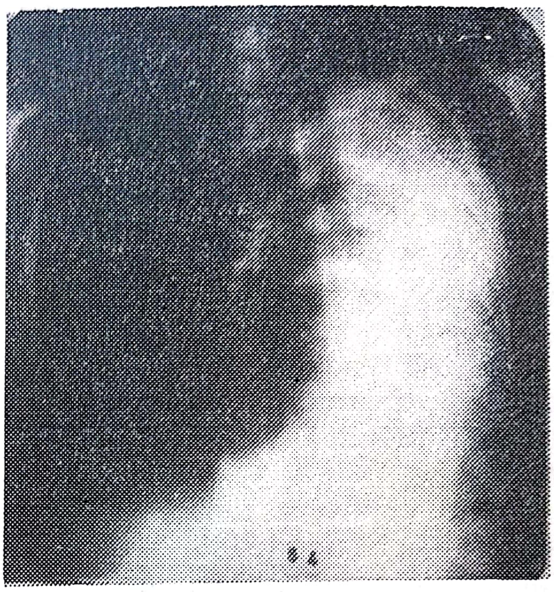


Fig. 1.5.1.2. — Radiografie cu raze dure.

Radiografii țintite sînt radiografiile efectuate la ecran, după ce poziția și incidența au fost alese radioscopic. Ele se execută în poziții intermediare, uneori în lordoză, în inspir sau expir forțat, ortostatism, decubit dorsal, lateral, Trendelenburg etc. Imaginile efectuate nu înlocuiesc imaginile sintetice (radioscopia și radiografia standard) pentru că nu prezintă aspecte de ansamblu și relații topografice. Radiografiile țintite mai diferă de radiografiile standard, pentru că fiind efectuate la ecran, la 90 cm distanță FF prezintă dimensiunile elementelor anatomice și ale proceselor patologice mult crescute, aspectul lor este deformat conform legilor de geometrie optică a imaginii radiologice, iar contururile apar șterse. Totuși, chiar cu aceste defecte, uneori radiografiile țintite sînt revelatoare ale diagnosticului. De cele mai multe ori și radiografiile în oblice, prezentate mai sus, sînt radiografii „țintite“.

Radiografiile „direct mărite“ se efectuează cu o tehnică specială, bazată pe legile de geometrie optică de formare a imaginii radiologice. Se utilizează un tub special, cu focar optic fin, de 0,3 mm diametru, distanța dintre tub și pacient fiind de 0,5 m, iar distanța pacient-film de 0,5 m. Din cauza creșterii distanței dintre tub și obiectul de radiografiat și a distanței dintre acesta și planul de proiectație, imaginea apare cu dimensiuni mult crescute, cu contururi șterse, defect care se ameliorează prin dimensiunile foarte reduse ale focarului. S-a sperat că mărind dimensiunile imaginilor (2—3 ori față de cele reale), imaginea obținută ar oferi mai multe detalii. S-a constatat însă că detaliile nu sînt mai bune, fapt ce a făcut ca tehnica să nu fie adoptată de majoritatea radiologilor.

Radiografia „cu raze dure“ are valoare de examen analitic, cu rol de a completa informațiile obținute prin radioscopii și radiografia standard. Se efectuează cu 120—125 kV și 15—20 mA cu grilă antidifuzare (fig. 1.5.1.2).

În cazul în care nu se poate interpune o grilă antidifuzare, se utilizează tehnica „cu strat de aer interpus“, imaginată de Jackson: bolnavul este plasat la 15 cm distanță de casetă, astfel că stratul de aer dintre bolnav și casetă efectuează acțiunea grilei. Radiografia „cu raze dure“ are rolul de a șterge opacitatea unor organe sau procese patologice întinse (inimă, teritorii pulmonare atelectaziate, tumori, revărsate în marea cavitate pleurală etc.), lăsînd să transpară imaginea unor opacități care nu apăreau pe o radiografie standard. Prin această procedură se poate evidenția liza costală în cancerul vîrfului pulmonar (Pancoast-Tobias), se pune în evidență desenul pulmonar prin umbra cardiacă, se evidențiază o tumoare dintr-un teritoriu atelectaziat, apar modificări parenchimatoase pulmonare disimulate de revărsate pleurale întinse. Procedura este utilizată de asemenea cînd se urmărește vizualizarea traheei și bronhiilor mari prin opacitatea mediastinului, în scopul aprecierii modificărilor de lumen. Este necesar însă ca tehnica de developare să fie perfectă, developarea să se facă complet, chiar dacă dispar detaliile structurii pulmonare.

Tot în cadrul tehnicilor radiografice speciale trebuie incluse radiografiile efectuate în inspir și expir pentru aprecierea proceselor funcționale privind valoarea volumului rezidual și a fenomenelor de *air trapping*.

Este cunoscut faptul că existența unei cantități crescute de aer în spațiile aeriene distale realizează o transparență pulmonară accentuată, iar reducerea cantității de aer duce la scăderea transparenței. În cazul fenomenelor de *air trapping* (capcană de aer, retenție de aer) ce apar prin obstrucții bronșice parțiale cu ventil expirator cînd pacientul poate inspira o cantitate mare de aer, dar în expir acesta este reținut de ventil, cîmpurile pulmonare apar mai transparente decît în stare normală. Fenomenul de *air trapping* se poate constata doar radiologic, pe o radiografie din față, dar mai ales pe radiografii de profil — una efectuată în inspir profund, iar alta în expir forțat. Pe imaginea radiologică din profil se constată că două teritorii pulmonare își modifică aspectul mai evident în cele două situații respiratorii extreme: spațiul retrosternal (între fața posterioară a sternului și aorta ascendentă și triunghiul retrocardiac, între fața posterioară a inimii, coloana vertebrală și hemidiafragm). În stare normală, aceste teritorii apar hipertransparente în inspir profund și cu o transparență foarte redusă în expir forțat (abia se distinge desenul pulmonar). Cînd există fenomene de *air trapping*, aceste spații nu-și modifică transparența în expir forțat decît foarte puțin, cu atît mai puțin cu cît volumul rezidual este mai mare.

Același fenomen se poate constata și în obstrucțiile totale ale căilor aeriene mici care, în fond, realizează de asemenea o creștere a volumului rezidual.

Radiografiile efectuate în Valsalva și Müller aduc, de asemenea, unele informații utile. Presiunea în plămîn (măsurată cu un manometru de apă) trebuie să crească cu 40—50 cm coloană de apă pentru Valsalva și să scadă cu 40—50 cm coloană de apă pentru Müller (pacientul expiră forțat apoi cu gura închisă și nasul pensat face un efort de inspir). Presiunea trebuie menținută cel puțin 10 secunde înaintea expunerii.

Prin aceste manevre pot fi remarcate modificări ale elementelor vasculo-cardiace — în Valsalva vasele pulmonare și dimensiunile umbrei cardiace vor diminua, iar în Müller vor crește (acțiunea presiunii aerului din plămîn crescută sau diminuată asupra elementelor vasculo-cardiace).

Radiografii pulmonare efectuate în decubit dorsal sau lateral, efectuate la pacienții cu stare generală alterată sau pentru precizarea unor detalii (revărsate pleurale, imagini mixte hidroaerice etc.) se execută cu sau fără grilă antidifuzoare. Se va ține seama însă de efectele forței gravitației asupra organelor toracale (transparența pulmonară apare mai mare în jumătatea superioară a plămînului, iar desenul pulmonar mai accentuat în jumătatea inferioară, în poziție ortostatică) spre deosebire de decubit, cînd aceste diferențe dispar.

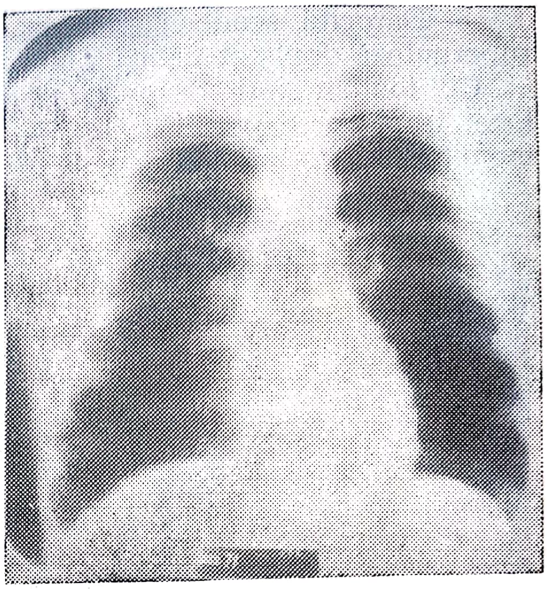


Fig. 1.5.1.3. — Radiofotografie pulmonară.

Radiofotografia medicală (RFM) este o procedură care permite doar depistarea unor boli ale aparatului respirator și nu trebuie utilizată în scop diagnostic. Ea reprezintă fotografia imaginii de pe un ecran radioscopic efectuată cu regim de radiografie. Dacă totuși, din anumite rațiuni, se recurge la RFM, în afara acțiunilor de depistare, aceasta va putea fi utilizată numai pentru urmărirea dinamicii în timp a unor procese patologice care au fost examinate inițial prin metode radiologice standard (fig. 1.5.1.3).

Față de radioscopie, RFM are o serie de avantaje care însă nu permit înlocuirea acesteia și în nici un caz nu poate substitui radiografia.

Ca avantaje pot fi citate:

— RFM oferă un document obiectiv, care este absolut necesar la efectuarea cadastrului populației unui teritoriu, în scopul urmăririi dinamicii unor leziuni.

Imaginea poate fi examinată de mai mulți specialiști (dublă lectură), de specialiști din alte unități sanitare sau la distanță de timp.

— Ea pune în evidență leziuni de dimensiuni mici care nu pot fi decelate pe ecranul radioscopic.

— Iradierea bolnavului este mai mică față de cea produsă de radioscopie (aproape jumătate).

— Aparatul fiind transportabil, examenele pot fi efectuate în colectivități, fără a le perturba preocupările (uzine, școli, populație rurală etc.).

— Ritmul de examinare este alert (400—600 examene pe zi) în două norme de lucru.

RFM prezintă și dezavantaje:

— Este un examen static, nu decelează modificări de funcții sau dinamice ale aparatului respirator.

— Oferă mult mai puține relații decît filmul radiografic.

— Din cauza numărului mare de examene pe zi pot scăpa interpretării unele leziuni mai mici.

— Doza de iradiere față de radiografie este mult mai mare (de 4 ori pentru imaginile din față și de pînă la 16 ori pentru imaginile din profil).

— Datorită scăderii mari a incidenței tuberculozei, un caz nou de tuberculoză depistat prin RFM a devenit foarte scump.

Cu toate aceste dezavantaje, RFM este utilă în depistarea tuberculozei la grupele periclitante și periclitate, precum și în efectuarea examenelor de rutină în dispensare și policlinici (examene prenupțiale, încorporare în armată, început de an școlar la tinerii peste 14 ani etc.), precum și pentru depistarea cancerului pulmonar și cardiopatiilor.

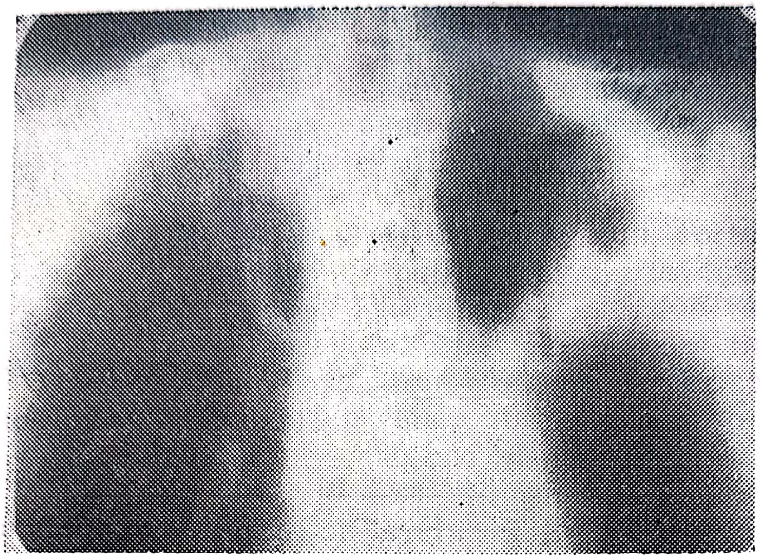


Fig. 1.5.1.4. — Tomografie pulmonară din față.

Tomografia pulmonară oferă o precizare a imaginilor apărute pe filmul radiografic sau ecranul radioscopic, punînd în evidență în condiții optime leziunile disimulate de alte imagini realizate de elementele anatomice sau de procese patologice suprapuse.

Tomografia reprezintă radiografia unui strat de plămîn gros de aproximativ 1 cm (grosimea stratului poate fi mult crescută — spre exemplu în zonografii poate ajunge la 5—8 cm), cu toate elementele anatomice sau patologice existente la acest nivel. Elementele situate anterior și posterior acestui strat sînt șterse. Din această cauză tomografia este utilizată pentru completarea și precizarea datelor obținute pe radiografie și imaginea radioscopică și nu va fi utilizată singură în scop diagnostic. Ea va fi interpretată numai însoțită de radiografie, lipsa unor imagini patologice pe secțiunile executate nu exclude existența acestora la alte adîncimi (fig. 1.5.1.4).

Tomografia precizează forma, dimensiunile și structura proceselor patologice, atunci cînd acestea se găsesc „în planul de basculă". Dacă nu au fost alese bine secțiunile, atît forma, dimensiunile, structura, cît și intensitatea opacității vor fi modificate.

Un contur șters pe tomografie nu exclude existența unei leziuni cu contur net, dar cînd secțiunea a fost aleasă bine, va apărea și pe tomografie conturul net.

De asemenea, o imagine calcară prezintă o intensitate mică dacă nu a fost prinsă în planul de basculă, dar va avea intensitatea reală (supracostală), cînd este prinsă pe o secțiune bine aleasă.

Sînt cazuri cînd opacități întinse și dense disimulează opacități situate în plan anterior sau posterior, așa cum se întîmplă în cazul revărsatelor pleurale mari. În aceste cazuri se renunță la examenul tomografic clasic (în prezent, tomografia computerizată a îndepărtat și acest inconvenient), pentru că opacitatea revărsatului pleural acoperă orice altă imagine din planul respectiv.

Tomografia este utilizată pentru studierea cavernelor, în ce privește conturul, grosimea pereților și sistemul de drenaj; a leziunilor opace difuze, pentru a li se recunoaște aspectul contururilor, a soluțiilor de continuitate cu elementele normal opace, pentru recunoașterea maselor ganglionare din opacitățile hilare, precum și a aprecierii lumenului traheei și a bronhiilor mari.

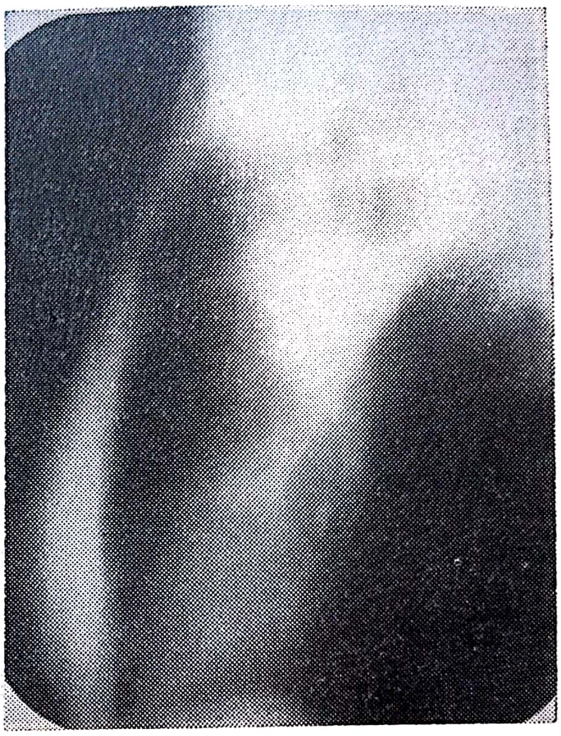


Fig. 1.5.1.5. — Tomografie pulmonară din profil.

Pentru a se obține relații cît mai precise și mai ales tridimensionale, se efectuează secțiuni tomografice în poziții cît mai diverse:

— *tomografii sagitale* (sau din profil) care pun în evidență mai ales leziunile din mediastin, în special din mediastinul posterior, dar și leziunile de la nivelul hilurilor, care nu sînt bine evidențiabile pe secțiunile frontale. Ele se efectuează de o parte și de alta a planului sagital median, reperat prin linia apofizelor spinoase (fig. 1.5.1.5);

— *tomografii oblice* în poziții alese în prealabil radioscopic pentru situații speciale (leziuni disimulate de organ sau leziuni mai mari).

Tomografia în plan bronșic, imaginată de către Frain și modificată de noi, este o tehnică specială care pune în evidență pe un clișeu tomografic imaginea traheei și bronhiilor mari (primitive, lobare și segmentare) pe toată întinderea lor. Ea se realizează prin așezarea bolnavului într-o poziție care permite orientarea planului traheobronșic paralel cu planul filmului (bolnavul are planul vertical al corpului oblic cu aproximativ 15° față de stativ prin ridicarea bazinului). Constantele electrice sînt mult mai mari decît cele utile pentru o tomografie obișnuită (90—95 kV) pentru a se realiza o sumație negativă a traheei și bronhiilor mari la nivelul mediastinului. În acest mod, cîmpurile pulmonare sînt total înnegrite, imaginile plămînilor nemaiputînd fi examinate (fig. 1.5.1.6).

Această tehnică pune în evidență modificările de calibru, formă, statică și permeabilitate a arborelui traheo-bronșic (la nivelul bronhiilor mari), precum și grupele ganglionare.

Tomografia computerizată aduce o îmbunătățire remarcabilă a investigației radiologice (fig. 1.5.1.7).

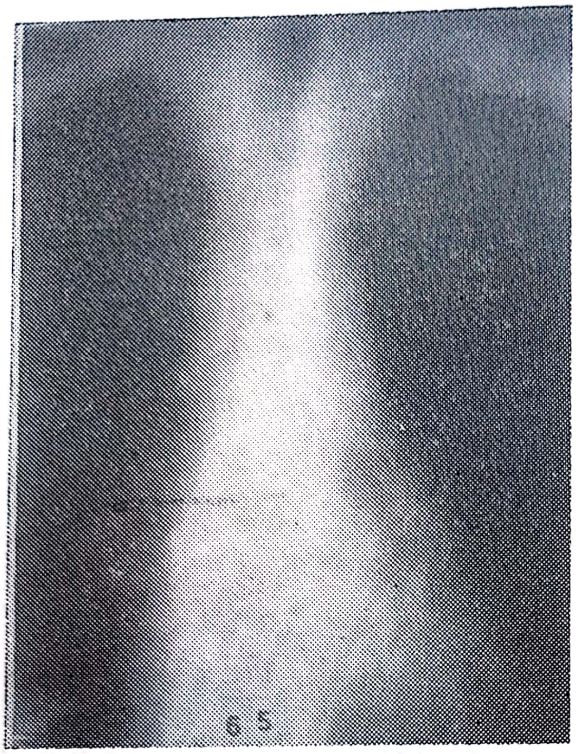
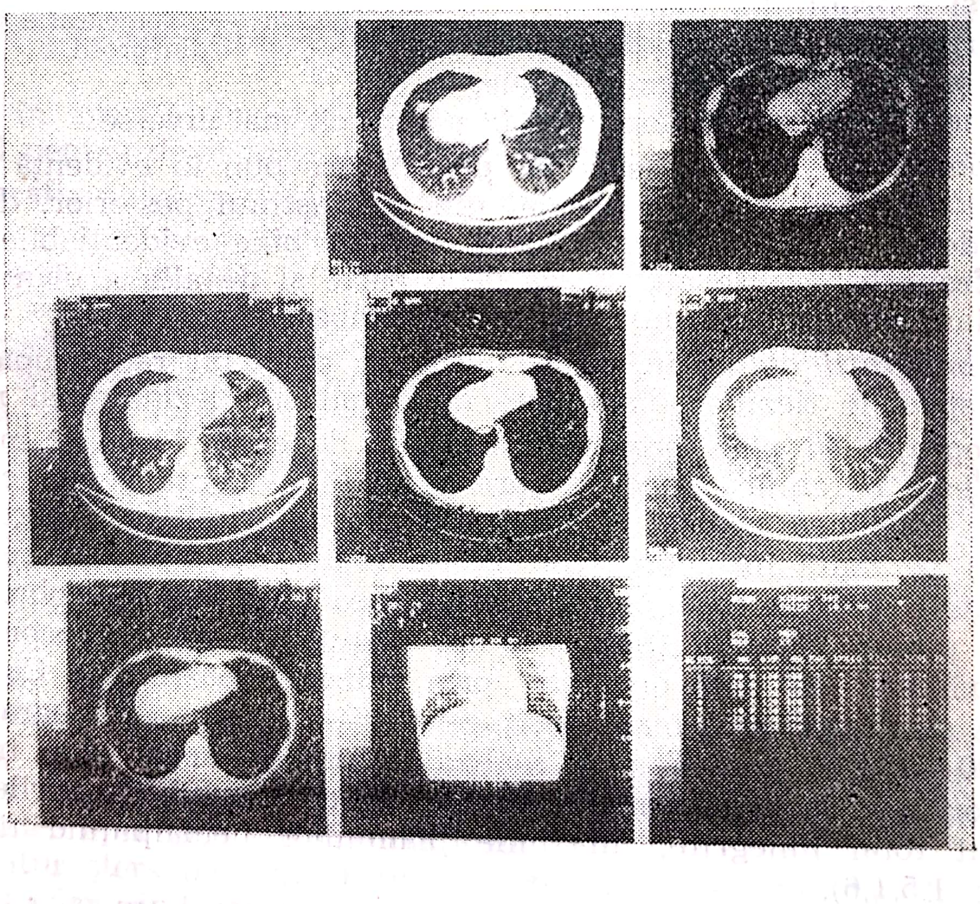


Fig. 1.5.1.6. — Tomografie în plan bronșic.

Fig. 1.5.1.7. — Tomografie computerizată.

↓



Tomograful computerizat este astfel constituit încît, prin faptul că sursa de radiație este foarte mică (foarte îngustă), iar raza emergentă ce părăsește organismul este captată de un computer, pot fi sesizate diferențe de absorbție foarte mică, pe o scară de 2 000 gradații pornind de la aer (cel mai transparent mediu) pînă la os (cel mai opac).

Absorbția în apă (densitate medie) este considerată la valoarea 0. Această scară foarte largă de valori de absorbție, care nu poate fi sesizată nici pe departe de ochiul uman, permite diferențierea structurii diverselor imagini patologice în condiții cu totul speciale. Astfel poate fi decelată o necroză în masa de alveolită exsudativă, lucru ce nu a fost posibil pînă în prezent prin orice procedură radiologică existentă.

Tomografia computerizată poate atinge diferențe ale valorilor de absorbție de 6—10 ori mai mici decît cea mai perfectă tomografie clasică. Ea mai are avantajul că realizează secțiuni tomografice în plan transversal, imagini care — coroborate cu secțiunile tomografice standard în plan frontal și sagital — contribuie la crearea și mai perfectă a studierii tridimensionale a leziunilor.

Xerotomografia este o tomografie pulmonară realizată prin procedeul xerografic, care furnizează (după unii autori) imagini de o calitate superioară celor clasice. Pentru ameliorarea imaginii intervin mai mulți factori (Harle): reducerea contrastului de ansamblu permițînd vizualizarea traheei și bronhiilor mari fără utilizarea unui filtru compensator; precizie mai mare a contururilor și un contrast al detaliilor mai accentuat. Cum plăcile xerografice sînt mult mai puțin sensibile la radiații decît filmele radiografice, iradierea subiectului este de 7—15 ori mai mare, ceea ce face ca metoda, în stadiul actual, să nu fie recomandabilă.

Digrafia pulmonară este o procedură radiologică analitică ce pune în evidență existența, sensul și amplitudinea deplasării hemidiafragmelor și a coastelor, precum și gradul de umplere a spațiilor aeriene distale în două situații respiratorii: în inspir profund și expir forțat. Pentru efectuarea ei se utilizează o grilă de plumb interpusă între pacient și filtru, grilă prevăzută cu lame separate prin spații de dimensiuni egale cu ale lamelor. Prin deplasarea grilei se permite efectuarea pe același film a două imagini radiologice în situații respiratorii extreme. Se poate constata mobilitatea mai mare sau mai redusă (pînă la lipsa de deplasare) a coastelor în diversele procese patologice (hiperinflații, anchiloze costovertebrale), amplitudinea deplasării hemidiafragmelor în stări patologice (deplasări reduse în emfizem pulmonar, pahipleurite, afecțiuni acute subdiafragmatice și crescute în spondilartrite ankilopoietice etc.), mișcări paradoxale ale diafragmului (fenomen Kienböck) (fig. 1.5.1.8).

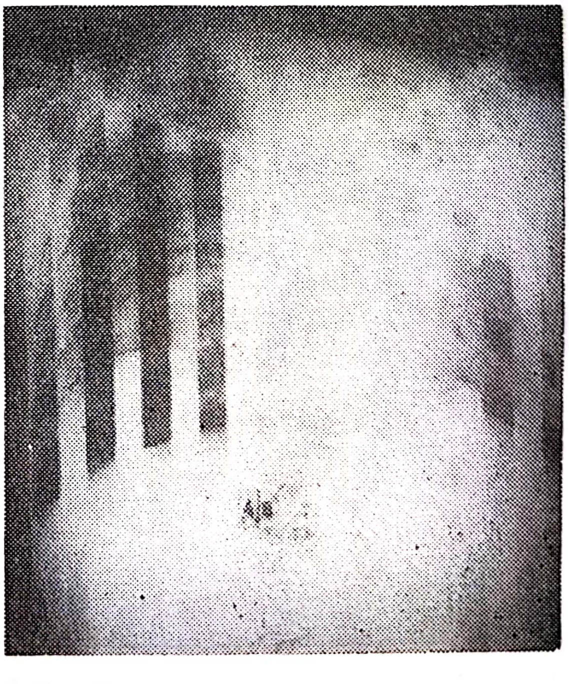


Fig. 1.5.1.8. — Digrafie pulmonară.

Pentru aprecierea gradului de umplere a spațiilor aeriene distale,

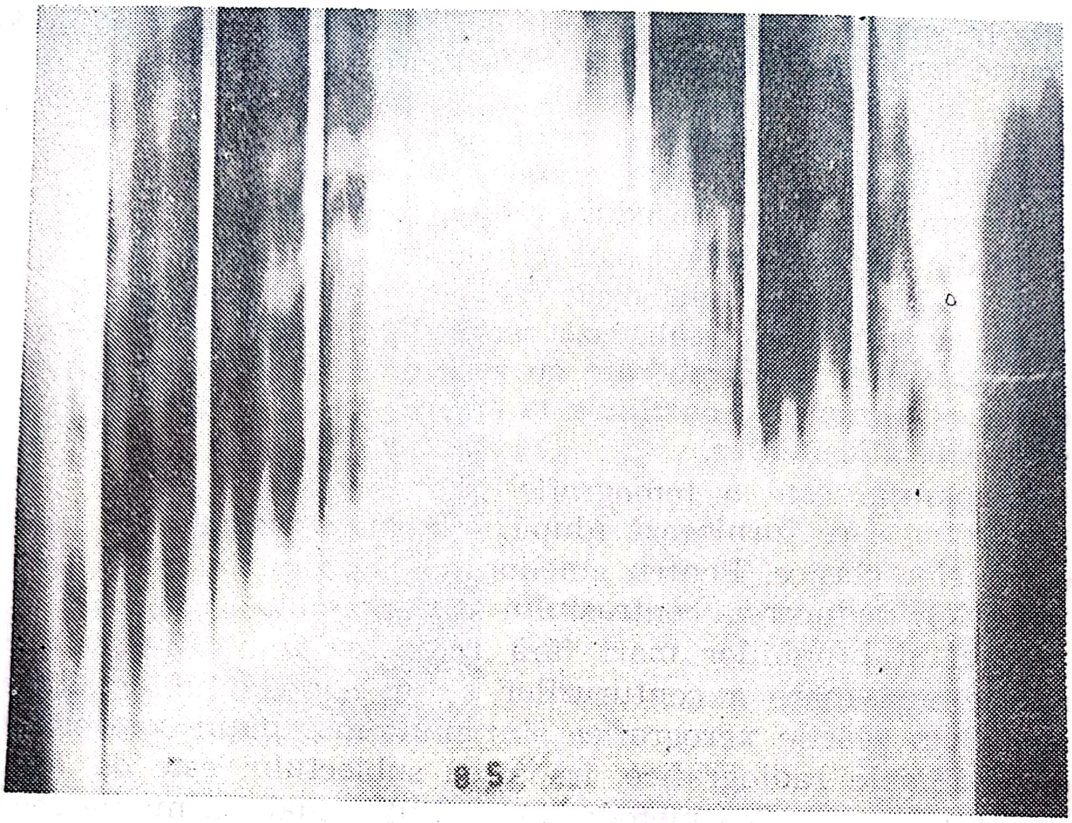


Fig. 1.5.1.9. — Kimografie a diafragmului cu respirații multiple.

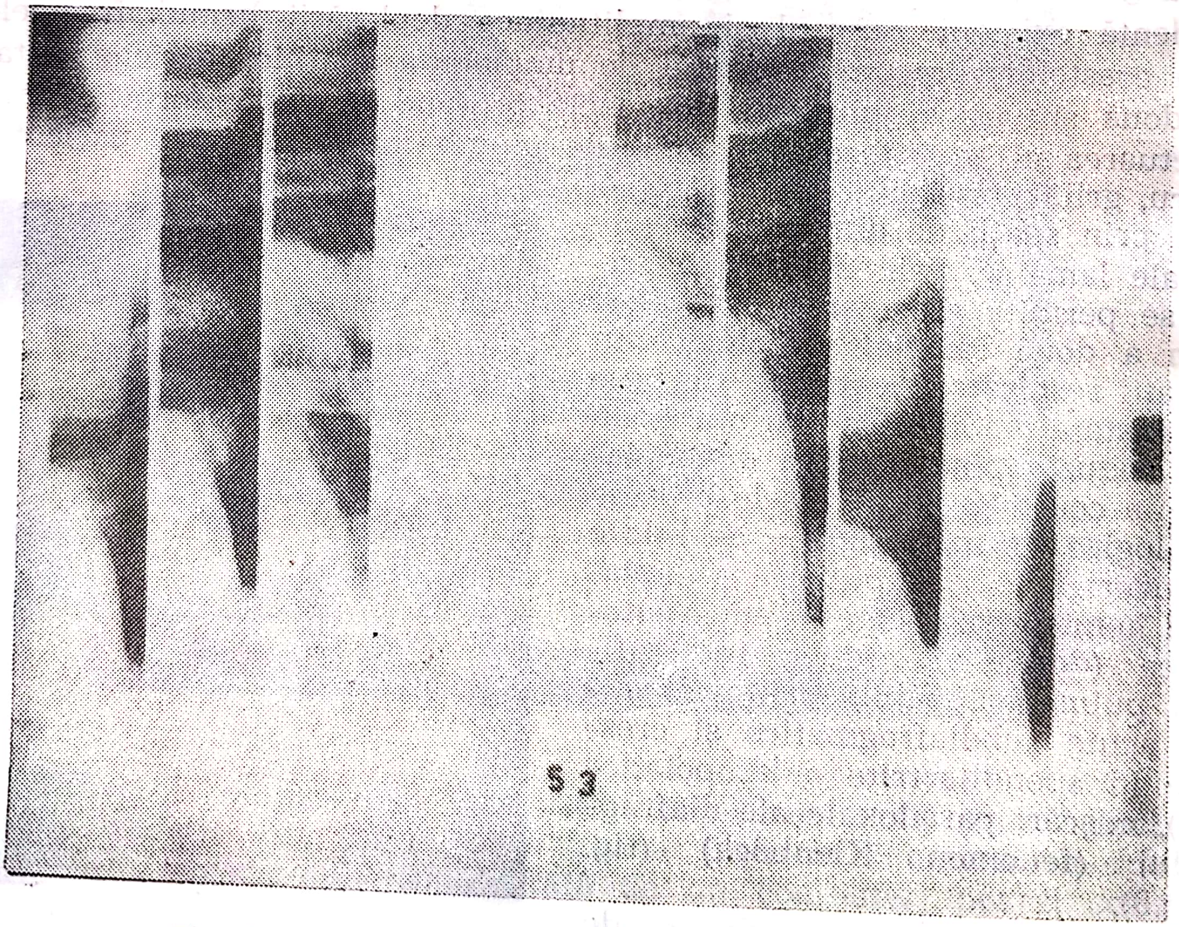


Fig. 1.5.1.10. — Kimografie expiratorie a diafragmului.

pe diagrafie se compară transparenţa coloanelor corespunzătoare inspirului şi expirului; cu cît volumul rezidual este mai mare, cu atît diferenţa de transparenţă este mai mică.

Kimografia vizualizează mişcarea organelor mobile, în cazul investigaţiei aparatului respirator a diafragmului.

Ea informează despre existenţa, amplitudinea, sensul şi viteza de mişcare a diafragmului în timpul unor respiraţii ample.

În efectuarea ei se utilizează o grilă de plumb cu fante de 1 mm la 36 mm distanţă interpusă între pacient şi filtru, care se deplasează lateral în tot timpul expunerii pe o distanţă de 36 mm, astfel că fiecare fantă ajunge în dreptul fantei vecine (fig. 1.5.1.9, 10).

Cu ajutorul kimografiei diafragmatice se pun în evidenţă curbe ce reprezintă mişcarea diafragmului; asemănătoare în mare cu cele efectuate de spirograf, ele oferă informaţii asupra permeabilităţii bronşice, a rigidităţii fibrei elastice pulmonare etc., precum şi a diverselor procese care reţin deplasarea diafragmului cum ar fi: aderenţele pleurale bazale, procese inflamatorii sau cronice subdiafragmatice sau modificări ale elasticităţii şi tonicităţii muşchiului diafragmatic (relaxări, fibroze etc.).

Bronhografia este o metodă analitică care vizualizează arborele bronşic cu ajutorul unei substanţe de contrast. Se efectuează întotdeauna după un examen bronhoscopic care poate indica existenţa anumitor procese patologice asupra cărora trebuie să se insiste. După efectuarea unei anestezii cu cocaină sau xilină, insistîndu-se asupra a două regiuni mai sensibile — lueta şi bifurcaţia traheei (regiune intens tusigenă) — se introduce în arborele bronşic o sondă Métras sub control radioscopic pe care se introduce substanţa de contrast. Aceasta poate fi liposolubilă

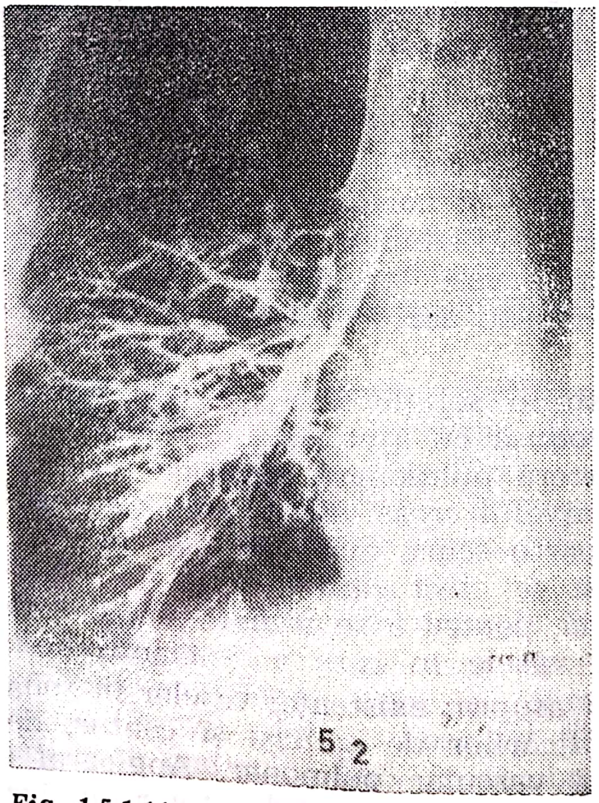


Fig. 1.5.1.11 a — Bronhografie din faţă.

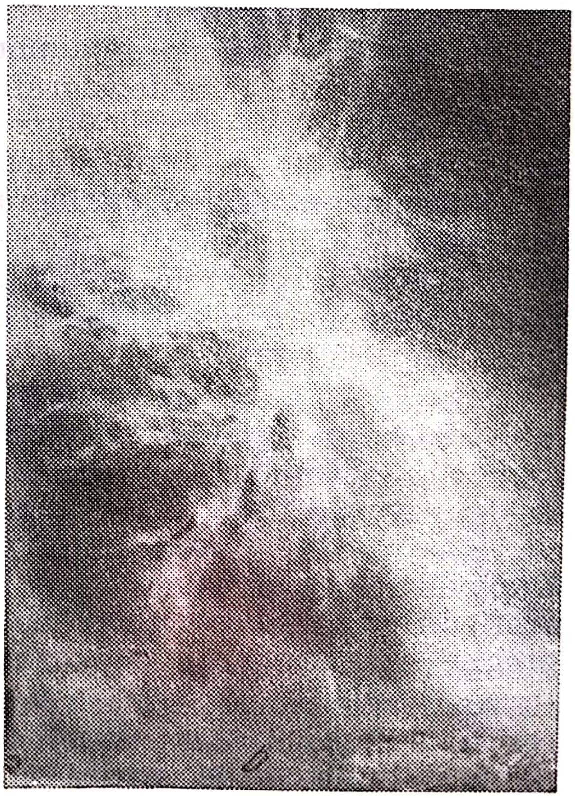


Fig. 1.5.1.11 b — Bronhografie din profil.

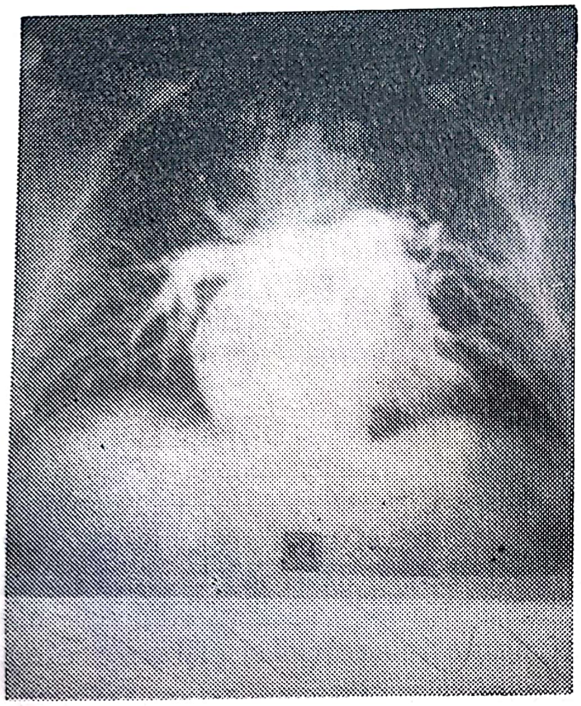


Fig. 1.5.1.12. — Angiopneumografie.

— Lipiodol 40% 20 cm^3 — amestecată cu 10 g sulfamidă pură pulbere, pentru ca substanța să nu pătrundă în alveole, sau hidrosolubilă — Hytrast, Ioduron, Propyliodon, Dionosil etc., aproximativ 20 cm^3. Se alege substanța lipo- sau hidrosolubilă în funcție de indicațiile și contraindicațiile fiecărei forme.

Substanța de contrast poate opacifia întregul arbore bronșic al unui plămîn, uneori a ambilor, cînd sonda se găsește în bronhia primitivă sau se poate efectua o „bronhografie dirijată", care pune în evidență doar o bronhie lobară sau segmentară cu ramurile sale, sonda fiind introdusă în bronhia respectivă (fig. 1.5.1.11 *a*, *b*).

Bronhografia pune în evidență: existența bronhiilor în teritoriul cercetat, modificări de număr, de origine, de formă, de calibru, de statică și dinamică și de permeabilitate a arborelui traheobronșic, precum și infiltrațiile și proliferările de mucoasă.

În zilele ce urmează examenului bronhografic este bine să se urmărească modul cum se elimină substanța de contrast.

Tehnicile densitometrice — cinedensigrafia și statidensigrafia — pun în evidență modificările de transparență a diverselor formațiuni tumorale pulmonare-vasculare, tumori maligne, cazeoame în sistolele și diastolele vasculare (cinedensigrafia) sau distribuția aerului ventilat (statidensigrafia), cu ajutorul unor celule fotoelectrice care culeg impulsuri luminoase de pe ecranul radioscopic. Ele necesită o instalație specială.

Angiopneumografia, angiografia dirijată și aortografia sînt proceduri radiologice analitice cu ajutorul cărora, utilizînd o substanță de contrast iodată se pune în evidență arborele vascular al micii circulații, o arteră pulmonară lobară sau segmentară sau aorta cu ramurile ei emergente (fig. 1.5.1.12).

Substanța de contrast utilizată este o soluție hidrosolubilă iodată, în concentrație de 75% (Odiston) introdusă cu ajutorul unui cateter în cavitățile cordului drept sau într-o arteră pulmonară (angiopneumografie) sau în aortă (aortografie) pînă la nivelul crosei sau a unui ram aortic care trebuie investigat, în timp foarte scurt, cu o seringă specială. După injectarea substanței de contrast se efectuează o serie de radiografii în ritm de 2—6 filme pe secundă, pentru a se urmări modul cum progresează substanța de contrast în vasele în care a fost introdusă.

Angiopneumografia oferă informații asupra: existenței vaselor în zona cercetată, formei, dimensiunilor, modificărilor de calibru și contur, de permeabilitate și de statică a patului vascular pulmonar. Angiografia selectivă oferă aceleași informații, dar restrînse la vasul cateterizat, iar aortografia la rețeaua vaselor circulației aortice.

BIBLIOGRAFIE

Barcan Fl., Popescu P., Voicu Tr. — Diagnosticul radiologic în patologia organelor toracale, Edit. medicală, Bucureşti, 1980.

Bismuth V., Bléry M., Rémy J., Caron J., Coulomb M. — Traité de radiodiagnostic, vol. IV, Masson et Cie, Paris, 1977.

Fraser R., Paré P. — Diagnosis of diseases of the chest, Ed. Saunders Co., Philadelphia, 1970.

Rubin E. H. — Radiology of the chest, Ch. S. Thomas, Ed. Springfield III., 1980.

Simon G. — Principles of Chest x-ray Diagnosis, ed. a IV-a, Butterworth, Londra, 1978.

Schinz H. R., Baensch W. E., Friedl E., Uehlinger E. — Traité de radiodiagnostic, Ed. Delachaux & Niestlé S. A. Neuchatel, Paris, 1957.

1.5.2. EXPLORAREA RADIOIZOTOPICĂ

Interesul investigaţiilor radioizotopice provine de la faptul că — spre deosebire de metodele clasice care studiază funcţia pulmonară în mod global — ele permit studii regionale ale funcţiilor pulmonare, pe zone de interes, chiar foarte mici, realizînd cuantificarea funcţiei în diverse momente, static sau dinamic, atît în condiţii fiziologice, dar mai cu seamă patologice, oricît de gravă ar fi starea bolnavului.

În anul 1963, Taplin (18) a pus la punct studiul scintigrafic al perfuziei pulmonare prin microembolizarea capilarelor pulmonare cu macroagregate de serumalbumină umană marcată cu^{131}I (MAA^{131}I), iar mai tîrziu Taplin şi Dumon au studiat scintigrafic ventilaţia pulmonară cu ajutorul aerosolilor marcaţi.

În ţara noastră, scintigrafia pulmonară şi studiile dinamice cu gaze radioactive au fost introduse în practică de Anastasatu şi colab., iar prima monografie românească despre scintigrafia pulmonară a apărut în 1970.

1. **Perfuzia pulmonară** se studiază mai frecvent cu ajutorul tehnicii bazate pe mecanismul microembolizării capilarelor pulmonare prin produşi radioactivi, injectînd intravenos macroagregate sau microsfere de serumalbumină marcate cu ^{131}I, ^{99m}To, sau coloizi ferici marcaţi cu ^{99m}To, ^{131m}In, detecţia repartiţiei radioactivităţii (care este proporţională cu perfuzia) efectuîndu-se cu ajutorul scintigrafelor cu baleiaj sau al camerelor de scintilaţie.

Indicaţiile scintigrafiei perfuzionale sînt următoarele:

— determinarea repartiţiei procentuale a perfuziei între cei doi plămîni şi corelarea zonelor hipo- sau aradioactive cu modificările pulmonare constatate radiologic, precum şi cu rezultatele ventilometriei, înlocuind bronhospirometria separată, tehnică mai dificilă şi cu multiple contraindicaţii. Metoda este necesară în chirurgia toracică, în vederea stabilirii indicaţiilor chirurgicale şi a tipului de intervenţie;

— studierea bolilor care impun efectuarea angiopneumografiei ca embolia pulmonară, infarctul pulmonar, pleurezia postembolică şi malformaţiile vasculare pulmonare. Deşi scintigrafia pulmonară are o specificitate mai mică faţă de angiopneumografie, în contextul radio-clinic, o abolire a perfuziei cu caracter topografic lobar sau segmentar permite stabilirea diagnosticului. Are avantajul că poate fi cuantificată, repetată de multe ori, permițînd urmărirea într-un mod mai exact a evoluției bolilor menționate, în timpul și după efectuarea tratamentului medical sau chirurgical.

— în piosclerozele pulmonare, bronșiectazii, care necesită pentru diagnostic bronhografia. Experiența arată că bronhografia trebuie făcută selectiv, numai în plămînul sau teritoriile lipsite de perfuzie, pentru că numai aceste teritorii trebuie rezecate.

Metoda mai este indicată în scop diagnostic sau științific (fiziopatologic) în diverse boli, ținîndu-se seama de contextul radio-clinic și morfofuncțional clasic.

— În cancerul centrohilar, dar și în cel periferic, alterarea de perfuzie este cu mult mai întinsă față de alterarea radiologică, funcțională și chiar bronhoscopică, mai cu seamă în carcinoamele nediferențiate.

— În bronhopneumopatia obstructivă cronică scintigrafia arată, deseori, neomogenități de perfuzie (în tablă de șah), iar în formele severe cu hipertensiune în mica circulație, abolirea perfuziei la baze și accentuarea ei la vîrfuri.

Scintigrafia duce informații în plus și în alte boli pulmonare (conioze, sarcoidoză, tuberculoză, chisturi hidatice), dar nu este absolut necesară, dacă metodele clasice permit stabilirea diagnosticului clinic și funcțional.

Metoda nu are contraindicații, decît în măsura în care se impune evitarea iradierii, adică la gravide și la copii.

2. **Scintigrafia perfuzională cu gaze radioactive** se obține prin injectarea intravenoasă a xenonului sau kriptonului radioactiv, (^{133}Xe sau ^{85}Kr) dizolvate în ser fiziologic și efectuarea detecției cu ajutorul camerelor de scintilație. Odată cu prima circulație a sîngelui prin plămîni, peste 90% din gazul radioactiv trece din sînge în alveolele irigate și se menține în ele tot timpul apneei, permițînd obținerea scintigramelor vasculare sau a unor reprezentări grafice (curbe) pe diferite zone de interes.

Metoda aduce aceleași informații ca și scintigrafia prin microembolizare, dar prezintă avantajul că iradierea este mult mai mică (prin ventilație radioactivitatea se elimină în maximum 10 minute), putînd fi efectuată și la copii și la gravide. De asemenea permite studiul spălării alveolare *(washout)*.

Indiferent de tehnica aplicată, scintigrama vasculară nu are valoare diagnostică specifică, în afara contextului radio-clinic, deoarece același tip de abolire sau diminuare a perfuziei poate avea substraturi morfologice foarte variate.

Mecanismele care determină diversele tulburări de perfuzie, exprimate prin diminuarea sau abolirea radioactivității în unele teritorii pulmonare, se pot reduce în principal la următoarele:

a) producerea vasoconstricției datorită hipoxemiei prin obstrucția bronșică (reflexul von Euler — Lilyenstrand) mergînd pînă la abolirea completă în teritoriile atelectaziate;

b) substituirea parenchimului dintr-un teritoriu prin aer (pneumotorax, cavernă, pungă reziduală postoperator), prin tumori (benigne, maligne, primitive, secundare), prin lichide (pleurezie, sînge), prin încarcerare pleurală (pahipleurite) și prin fibroze pulmonare (conioze, boli interstițiale difuze);

c) lezarea directă a circulației pulmonare prin ocluzie vasculară (tromboembolismul pulmonar cu toate variantele lui), prin reducerea calibrului arterelor pulmonare (compresiuni extrinseci prin tumori, adenopatii, chisturi), prin creșterea rezistenței periferice în mica circulație (bronhopneumopatiile obstructive cronice) și prin scurtcircuitări arterio-venoase a unor teritorii pulmonare.

Valoarea deosebită a metodei constă în faptul că demonstrează cum, adeseori, nu există o suprapunere între întinderea alterării morforadiologice și cea vasculară pulmonară (morfofuncțională), schimbînd astfel conduite terapeutice și interpretări fiziopatologice.

3. **Scintigrafia inhalatorie** efectuată cu diferiți aerosoli radioactivi (MAA^{131}I, ^{113m}InFe(OH)$_3$), inhalați cu ajutorul unui nebulizator puternic, permite stabilirea repartiției ventilației între cei doi plămîni, cu un coeficient de eroare mai mare față de bronhospirometria separată, deoarece se contaminează traheea, respectiv culoarul mediastinal. Tehnica prezintă interes, întrucît unele imagini obținute prin aerosoli marcați sînt imprevizibile sau inverse, față de cele obținute cu gaze radioactive. Gazele difuzează în cadrul unui lob, prin porii lui Kohn și canalele Lambert și dau zone hiporadioactive acolo unde scintigrafia prin aerosoli poate da zone reci, fie datorită unui stop bronșic, mai mult sau mai puțin complet, fie datorită unei mobilități reduse a peretelui toracic sau a diafragmului. Metoda este indicată, în special, în următoarele boli:

a) În cancerul bronșic unde mărimea zonei reci este în funcție de mărimea bronhiei lezate (segmentare, lobare, primitive). Dacă obstrucția este totală nu apare decît conglomeratul radioactiv de la nivelul stenozei, iar dacă obstrucția este parțială rezultă un depozit radioactiv, mai mult sau mai puțin marcat, la nivelul stenozei și o hiporadioactivitate în teritoriul retrostenotic.

b) În astmul bronșic apare o alterare mult mai marcată față de alterarea scintigrafică vasculară, ventilația fiind cu mult mai interesată în raport cu perfuzia.

c) În tromboembolia pulmonară se constată un aspect invers, vascularizația fiind cu mult mai alterată decît ventilația.

d) În emfizemul atrofic (perilobular) apare un plămîn mare, aerosolii pătrunzînd prin bronhiolele libere pînă la periferie, cu un oarecare grad de neomogenitate a perfuziei, iar în emfizemul bronșitic (centrolobular) se constată multiple depozite de radioactivitate spre periferia plămînilor (stopuri datorită hipersecreției și dopurilor purulente din bronhiile mai mici).

Metoda necesită însă o instalație mai complexă, într-o încăpere cu foarte bună ventilație, pentru evitarea contaminării radioactive a mediului înconjurător.

4. **Studiul ventilației alveolare** se face mai frecvent cu ajutorul gazelor radioactive (în special cu ^{133}Xe) prin respirarea dintr-un spirometru blindat cu plumb, în circuit închis, a unui amestec cunoscut de oxigen și ^{133}Xe. Metoda permite aflarea pe zone de interes a valorilor relative ale capacităților vitale și totale (CV, CPT), ale capacităților reziduale

funcționale (CRF), ale volumelor reziduale (VR) și ale VEMS-urilor, contribuind la interpretări fiziopatologice mai exacte. După deconectarea de spirograf este posibilă determinarea timpului de eliminare din plămîni a gazului radioactiv (spălarea alveolară, sau *washout*).

Washout-ul se exprimă prin timpul necesar, în secunde, pentru eliminarea a 50% din radioactivitatea alveolară și în mod normal aceasta se face în mai puțin de 30 sec. (10, 13). Brăileanu și colab. au arătat utilitatea unui indice de *washout*, care rezultă din raportul dintre procentul de radioactivitate eliminată și numărul de litri de aer ventilați în primul minut. La normali indicele este mai mare de 5%.

Washout-ul este indicat în studiul emfizemului pulmonar, emfizemul fiind cu atît mai sever cu cît timpul de spălare este mai mare (60—90 sec.), sau indicele menționat este mai mic de 5%.

5. **Studiul raportului ventilație/perfuzie (V/Q).** Investigațiile radioizotopice au permis studierea raportului ventilație/perfuzie (V/Q) pe zone mici, aducînd contribuții importante în interpretarea fiziopatologiei pulmonare.

Aceste studii se fac azi în mod dinamic cu ajutorul ^{133}Xe și al camerelor de scintilație cuplate cu sisteme de înregistrare a datelor pe bandă magnetică și ordinatoare (Yernault, Loken, Mannel).

S-a constatat că, în mod normal, gradientul apico-bazal al perfuziei este mai marcat decît gradientul apico-bazal al ventilației, iar raportul V/Q este mai mare la vîrfuri decît la bazele plămînilor.

La subiecții normali raportul perfuziei între vîrf și bază (V/B) este cuprins între 0,25 și 0,68, cu o medie de 0,52. În condiții patologice, presiunea în circulația pulmonară crește și perturbă efectul gravitației, conducînd la o creștere a perfuziei la vîrfuri chiar în poziție ortostatică. În hipertensiunea pulmonară determinată de tromboembolismul pulmonar raportul V/B este în jur de 0,80, în timp ce în hipertensiunea cronică, determinată de stenoza mitrală (caz în care există și o hipertensiune venoasă pulmonară cronică), raportul V/B poate ajunge pînă la valori de 2, ceea ce arată o prevalență netă a fluxului de sînge în zonele apicale. Deci într-un context radio-clinic, funcțional și ECG, acest comportament al perfuziei poate fi utilizat în scop diagnostic, pentru distingerea cazurilor de hipertensiune pulmonară de natură pneumogenă față de cele consecutive unei cardiopatii stîngi.

6. **Studiul căilor aeriene periferice mici prin cuantificarea radioizotopică a volumului de închidere** *(closing volume)* (17). Pe baza studiilor lui Sutherland și colab (1968), Dolfus și colab. (1970) au pus la punct o tehnică simplă de măsurare a volumului de închidere cu ajutorul ^{133}Xe.

Această tehnică se efectuează și cu azot neradioactiv și este deosebit de utilă în practica curentă, pentru diagnosticul precoce al bolii căilor aeriene mici. Tehnica radioizotopică este însă mai precisă, dar în același timp mai costisitoare și cu oarecare risc de iradiere.

7. **Oncoscintigrafia** este o metodă de punere în evidență prin tehnici scintigrafice a tropismului specific al unor substanțe radioactive față de tumori (bleomicina marcată cu ^{57}Co, policitratul de ^{67}Ga, $^{197}HgCl_2$, bicitratul de ^{99m}Tc, acetatul de ^{197}Hg etc.). După injectarea i.v. a substanței ra-

dioactive se efectuează scintigrafia la 48—72 de ore și se apreciază zona hiperfixantă după formula:

$$\frac{\text{Zona hiperfixantă suspectă (număr de impulsuri)}}{\text{Zona simetrică de partea opusă (număr de impulsuri)}};$$

rezultatul este pozitiv cînd raportul este mai mare de 1,4.

După cei mai mulți autori, cancerul bronșic realizează o hiperfixație (+++), metastazele neoplazice doar o fixație slabă (+), tumorile benigne nu fixează trasorul (0), leziunile inflamatorii specifice și nespecifice evolutive fixează într-un mod variat, creînd unele confuzii (de la + la +++), iar leziunile inflamatorii nespecifice neevolutive sînt nefixante (0). Cînd se pune problema malignității în fața unei leziuni pulmonare, ținîndu-se seama și de contextul radio-clinic, absența hiperfixării elimină în 97% din cazuri diagnosticul de cancer (12). Prezența hiperfixării în mediastin și în alte organe denotă o metastazare.

8. **Studiul radioizotopic al funcției de epurație bronhopulmonară.** Cu ajutorul unei aparaturi complexe a fost studiat radioizotopic gradul de depozitare și epurare al particulelor pătrunse în plămîni.

S-a constatat că prafurile acționează mult timp asupra plămînilor (peste 3 luni de zile) după încetarea inhalației, iar curbele de epurație au două faze distincte:

— una inițială, rapidă, care corespunde traheei și bronhiilor, cu o durată de aproximativ 2 zile;

— alta, lentă, corespunzătoare epurației alveolare, care durează 10—15 zile, iar în unele cazuri peste 250 de zile.

Se caută în prezent metode radioactive mai simple, de apreciere a deficitului de epurație alveolară, pentru depistarea celor care pot face diverse conioze cu carecter profesional.

9. **Măsurarea radioizotopică a apei extravasculare (APEV),** prin tehnica pusă la punct de Even și colab. (8) a arătat următoarele aspecte:

— la subiectul normal, în poziție culcată, APEV este de 120 ml/m^2 (±22 ml), adică 3,5±0,5 ml/kilocorp.

Prin această metodă se pot analiza destul de exact deplasările apei între sectoarele vascular și extravascular.

În diferite stări de șoc, în diferite forme de edem pulmonar, după medicamentele administrate în bolile cardiovasculare și după supraîncărcări vasculare prin perfuzii, APEV este foarte mult crescută. Constatarea făcută permite adoptarea unei conduite terapeutice de reechilibrare a apei pulmonare extravasculare.

În concluzie, metodele radioizotopice permit adăugarea unui surplus de informații pentru diagnosticul și stabilirea conduitei terapeutice, în special chirurgicale, în multe boli, sau contribuie la explicarea mecanismelor fiziopatologice în unele boli complexe, cum ar fi tromboembolia pulmonară, bronhopneumopatia obstructivă cronică ș.a., care generează tulburări de perfuzie și/sau de ventilație, alterează raportul V/Q, generînd hipertensiunea arterială pulmonară și respectiv cordul pulmonar cronic. Fiind ușor de efectuat, repetabile, fără riscuri, pot permite aprecierea evoluției bolilor, în timpul și după tratamentele aplicate, într-un mod mai precis, cuantificat.

BIBLIOGRAFIE

1. **Anastasatu C., Brăileanu A.. Stupcanu C., Burnea D., Ivanov Gh., Niculescu-Zinca D., Pop T.** — Die quantitative Lungeszintigraphie in Vergleich zur Bronchospirographie in der Beurteilung der relativen Lungendurchbluttungsverteilung, Z. Erkkr. Atm., Bd. 132, 1970, caietul 3, 303, p. 314.
2. **Anastasatu C., Brăileanu A., Pop T.** — Scintigrafia pulmonară, Ed. medicală, Bucureşti, 1970.
3. **Ball W. C.** — Regional pulmonary function, studied with Xenon^{133}. J. clin. Invest., 1962, 41, 519.
4. **Besombes J. P., Danet B., Fardou H., Garrigues M., Delaude A.** — Apport de la camera à scintillation et d'un analyseur multiparamétrique dans l'exploration de la fonction régionale pulmonaire après injection de Xénon^{133}, Rev. Tuberc. Pneumol., 1972, 36, 510.
5. **Brăileanu A., Niculescu-Zinca D., Burnea D., Stere G., Bobocea A., Belgun M., Cocu F., Vlădăreanu M.** — Prezentarea datelor de investigaţie a perfuziei şi ventilaţiei pulmonare regionale la camera de scintilaţie H. O. Anger, după administrarea de ^{133}Xe, în injecţie i. v. unică, Fiziol. Norm. Patol., 1973, XIX, 339.
6. **Burnea D., Brăileanu A., Niculescu-Zinca D., Stupcanu C., Boiu Sanda** — L'étude radio-morphologique du poumon „muet" scintigraphie, Arch., Un. Méd. Balk., 1973, XI, 3, 489.
7. **Dumon G., Martin T., Antonne D., Rebein G., Vaillant G.** — Les résultats de la scintigraphie pulmonaire après aérosols et injection intraveineuse d'isotopes, Poumon, 1967, 3, 303.
8. **Even P., Ruff F., Caubarrière J., Duroux P., Vernejoul P., Brouet G.** — Mesure de l'eau extravasculaire pulmonaire par enregistrement continu de la dilution de ^{125}radio-iode-antipyrine et de ^{51}radio-chrome chez l'homme normal, J. Physiol., 1972, 65, 404.
9. **Gongora G., Roy M., Gongora R., Jammet J., Magdelenat H., Jammet H., Drutel P., Castillon du Perron M., Verdier R., Bosins M.** — Méthode utilisée pour l'étude de la répartition de l'épuration pulmonaire chez l'homme normal, après administration d'aérosols radioactifs, J. Biol. Méd. Nucl., 1973, 33, 19.
10. **Gottschalk A., Potchen E. J.** — Diagnostic Nuclear Medicine. The Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1976.
11. **Heckscher T., Larsen Q. A., Lassen N. A.** — A clinical method for determination of regional lung function using intravenous injection of ^{133}Xenon. Scand. J. Resp. Dis. (suppl.), 1966, 62, 31.
12. **Ingrand J., Hégésippe M.** — Les radioisotopes au service du diagnostic médical, Masson et Cie, Paris, 1975.
13. **Le Bouffant L., Martin J. C., Hénin J. P., Daniel H.** — Mesure de la rétention et de l'épuration pulmonaires au moyen de particules solides radioactives, Rev. franç. Mal. Resp., (suppl. 1), 1975, 3, 91.
14. **Meyniel G.** (sub red.) — Traité de médecine nucléaire, Ed. Flammarion, Paris, 1975.
15. **Pop T., Burnea D., Constantinovici Al., Drăgan I., Dumitrache D., Gheorghe H., Petcu E., Popa C., Toropan M.** — Medicina nucleară în diagnosticul clinic, Edit. militară, Bucureşti, 1979.
16. **Raynaud C.** — Généralités sur l'utilisation des substances radioactives pour l'étude des tumeurs pulmonaires (Rapport), Rev. franç. Mal. Resp., (suppl.1), 1975, 3, 173.
17. **Ruff F., Couture J., Milic-Emili J.** — La fermentare des voies aériennes périphériques. son rôle dans le genèse d'anomalies du rapport ventilation-perfusion, Ann. Anesth. franç., 1973, 1.
18. **Taplin G. V.** — Suspension of radioalbumin aggregats for photoscanning the liver, spleen, lung and other organs, J. Nucl. Med., 1964, 5, 259.
19. **Wagner H. N. jr., Sabiston C. A., Iio M., McAfee J. G., Meyer I. K., Lansan J. K.** — Regional pulmonary blood flow in man by radioisotope scanning, J. Amer. med. Ass., 1964, 189, 601.

20. **West J. B.** — Regional differences in the lung, Academic Press, New York, San Francisco, London, 1977.

21. **Yernault J. C., Erbsmann F., Robience Y., Denaut M., Dolbeller, A., Baran D.** — Apport de l'ordinateur coulpé à la caméra à scintillations pour l'étude régionale de la fonction pulmonaire avec le Xenon^{133}, Rev. franç. Mal. Resp. (suppl. 1), 1975, 3, 37.

1.5.3. EXPLORAREA FUNCȚIONALĂ

Explorarea funcțională pulmonară este aplicarea în practică a fiziologiei și fiziopatologiei respirației și are la dispoziție un număr mare de teste ce pot măsura separat diferite mecanisme care concură la desfășurarea funcției respiratorii a plămînului sau care evoluează eficacitatea globală a conlucrării diferitelor mecanisme prin aprecierea homeostaziei gazelor respiratorii din sîngele arterial, în repaus și în exercițiul muscular.

Diagnosticul funcțional în bolile pulmonare s-a dovedit deosebit de util în:

A. Diagnosticul unor boli în a căror definiție criteriul fiziopatologic joacă un rol important, precum: bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC), astmul bronșic, pneumopatiile interstițiale difuze (PID) etc. Detectarea anomaliilor funcționale conduce la informații utile nu numai în cunoașterea mecanismelor fiziopatologice, ci și în cantificarea perturbării funcționale, în stabilirea diagnosticului în stadiul precoce al bolii, în aprecierea prognosticului, precum și în aprecierea eficacității tratamentului aplicat.

În general, diagnosticul unei afecțiuni nu se poate limita numai la descrierea morfopatologică sau clinică, ci trebuie să conțină și date funcționale chiar dacă acestea reprezintă, în momentul respectiv, elemente de referință care ar putea deveni utile în eventualitatea unei evoluții cu implicații funcționale. De exemplu, în tuberculoza pulmonară imvestigația funcțională pulmonară nu aduce informații utile în diagnostic, dar dacă vindecarea se face cu sechele bronhopulmonare sau pleurale, monitorizarea funcției pulmonare permite evaluarea stării funcționale a parenchimului restant.

B. Diagnosticul insuficienței pulmonare, definirea tipului de insuficiență, aprecierea mecanismului sau mecanismelor de producere a acesteia, evaluarea gravității și monitorizarea tratamentului: indicația oxigenoterapiei și urmărirea efectelor ei, aprecierea momentului protezării ventilației și durata ei, precum și în diagnosticul perturbărilor complexe ale echilibrului acido-bazic care pot însoți sau complica insuficiența pulmonară.

C. Evoluția naturală a unor boli pulmonare cronice necesită urmărirea anomaliilor funcționale pentru a aprecia nu numai caracterul evolutiv al acestora, dar și mărimea ratei de declin a unor parametri funcționali a căror valoare prognostică este de primă importanță.

D. Aprecierea eficacității unor scheme de tratament aplicate în BPOC, astm bronșic, sarcoidoză, colagenoze etc. poate fi mai bine obiectivată prin teste funcționale decît prin orice alt tip de informații.

E. Evaluarea riscului operator în chirurgia pulmonară și generală.

F. Aprecierea deficitului funcțional utilizat în diagnosticul invalidității funcționale necesar în aprecierea capacității de muncă.

G. Studii epidemiologice pentru identificarea factorilor de risc: noxe respiratorii profesionale sau factori ecologici, precum și în detectarea unor anomalii funcționale în stadiu preclinic, eventual reversibil, care ar putea conduce la elaborarea unor programe de prevenire a BPOC sau a unor boli profesionale.

Pentru a putea fi utilizate în diagnosticul clinic *testele funcționale* trebuie să îndeplinească următoarele condiții:

— testul să fie *standardizat* atît ca tehnică, cît și ca valori de referință, numite adesea „valori normale". Relevarea unei anomalii funcționale se face pe baza comparării valorilor măsurate cu valorile de referință stabilite într-o populație sănătoasă. Valorile de referință (normale, teoretice) se obțin cu ajutorul formulelor de predicție care reprezintă ecuații de regresie elaborate pe baza relațiilor întîlnite între valorile unor parametri funcționali măsurați la subiecți sănătoși și unele caracteristici antropometrice: vîrstă, înălțime, sex etc. În mod obișnuit se consideră valori patologice valorile care diferă cu de două ori abaterea standard față de valoarea de referință corespunzătoare subiectului testat, iar cînd rezultatele se exprimă în procente din valoarea de referință, valorile patologice se înscriu dincolo de limitele de variație ale valorilor normale;

— testul să fie *reproductibil:* în aceleași condiții de măsurare rezultatele să fie asemănătoare;

— testul să fie *specific* unui anumit tip de tulburare, altfel spus procentul rezultatelor fals-pozitive să fie cît mai mic;

— testul să fie *sensibil,* cu alte cuvinte procentul rezultatelor pozitive din totalul celor care prezintă anomalia funcțională relevată să fie cît mai mare.

Potrivit mecanismelor pe care le analizează, testele funcționale pulmonare se împart în:

1. Teste ale ventilației.
2. Teste ale transportului gazos la nivelul plămînului.

EXPLORAREA VENTILAȚIEI PULMONARE

Studiul ventilației pulmonare procură informații privitoare la mărimea plămînilor, dinamica ventilației și mișcarea pompei pulmonare. Aceste informații se obțin prin:

— măsurarea volumelor pulmonare statice;
— evaluarea proprietăților mecanice ale plămînului;
— determinarea debitelor ventilatorii maxime.

MĂSURAREA VOLUMELOR PULMONARE STATICE

Volumele pulmonare reprezintă cantitatea de aer care se găsește în plămîni la diverse poziții ale aparatului toraco-pulmonar.

Măsurarea volumelor pulmonare constituie astăzi teste de rutină în toate laboratoarele de explorare funcțională pulmonară. Se măsoară capacitatea vitală (CV) și componentele sale și capacitatea reziduală funcțională (CRF) şi se calculează volumul rezidual (VR) şi capacitatea pulmonară totală (CPT) (fig. 1.5.3.1).

Determinarea capacităţii vitale şi a componentelor sale se face prin metoda spirografică sau cu pneumotahograf prevăzut cu integrator de volum.

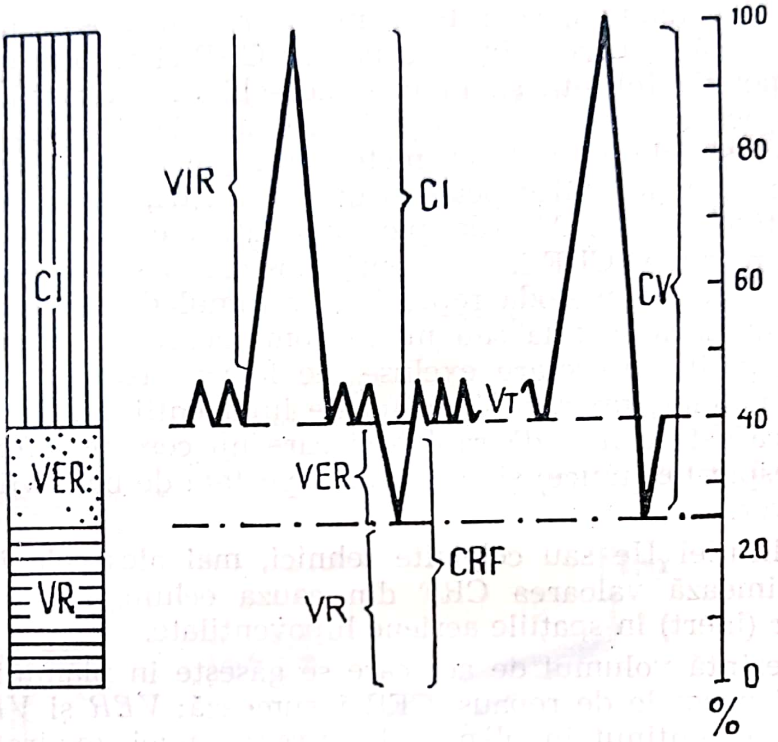


Fig. 1.5.3.1. — Subdiviziunile volumului pulmonar în % din CPT. Traseul spirografic pe care se măsoară volumele mobilizabile.

Capacitatea vitală (CV) este volumul de aer care se elimină din plămîni într-o expiraţie maximă care urmează unei inspiraţii maxime.

CV însumează:

— *volumul curent (VT),* volumul de aer care pătrunde în plămîni în fiecare inspiraţie sau care este eliminat în expiraţie;

— *volumul inspirator de rezervă (VIR)* este volumul de aer care pătrunde în plămîni în cursul unei inspiraţii maxime pornită de la nivelul poziţiei de repaus inspiratorie;

— *volumul expirator de rezervă (VER)* este volumul maxim de aer care poate fi expirat pornind de la nivelul expirator de repaus.

Valoarea CV măsurată se exprimă în litri sau mililitri şi se compară cu valoarea de referinţă; scăderea CV cu mai mult de 20% faţă de valoarea de referinţă este considerată patologică. Scăderi ale CV se întîlnesc în tulburări neuromusculare, alterări ale mecanicii toracice, procese care limitează excursiile diafragmului, procese pleurale, leziuni distructive pulmonare, atelectazii, pneumopatii interstiţiale difuze, alveolite etc.

Măsurarea capacităţii reziduale funcţionale (CRF) se face prin:

— metoda respiraţiei unice a unui gaz inert: heliu (He), neon (Ne), argon (Ar);

- metoda respirației unice în O_2 100%;
- metoda diluției heliului în circuit închis;
- metoda spălării azotului din amestecul gazos din plămîn;
- metoda pletismografică.

Alegerea metodei este determinată de: costul și complexitatea aparaturii precum și a tehnicii, acuratețea măsurării. În acest sens este binecunoscut faptul că valoarea obținută pentru CRF și respectiv VR și CPT depinde de metoda folosită și, în mod deosebit, la bolnavii cu sindrom obstructiv. În aceste cazuri, diferența dintre valorile obținute prin metoda pletismografică și cele obținute cu metoda diluției He și cu atît mai mult prin metoda respirației unice poate fi de cîțiva litri, mai ales în sindroamele obstructive severe. Metoda pletismografică evaluează cu cea mai mare precizie mărimea CRF în sindromul obstructiv sever, pentru că CRF măsurată prin această metodă reprezintă volumul de aer existent în torace, indiferent dacă se află sau nu în comunicare cu arborele bronșic, incluzînd și spațiile alveolare excluse de la ventilație prin obstrucția totală a bronhiolelor, precum și teritoriile hipoventilate. În plus, metoda pletismografică este o metodă rapidă și care nu cere un efort ventilator (ca metoda respirației unice) și este ușor suportată de bolnavii cu sindrom obstructiv sever.

Tehnica diluției He sau celelalte tehnici, mai ales cele în respirație unică, subestimează valoarea CRF din cauza echilibrării incomplete a gazului trasor (inert) în spațiile aeriene hipoventilate.

CRF reprezintă volumul de aer care se găsește în plămîni la sfîrșitul unei expirații normale de repaus. CFR însumează: *VER* și *VR* definit ca volumul de aer conținut în plămîni la sfîrșitul unei expirații maxime, atunci cînd plămînul se găsește în poziție expiratorie maximă.

Volumul rezidual se calculează scăzînd VER din CRF.

Capacitatea pulmonară totală (CPT) se calculează din suma CV+VR și reprezintă volumul de aer care se găsește în plămîni la sfîrșitul unei respirații maxime.

Valorile CRF, VR, CPT se exprimă în litri și se raportează la valorile de referință. Creșterea VR este considerată patologică cînd depășește cu cel puțin 50% valoarea de referință. Creșterea CRF și VR caracterizează hiperinflația pulmonară și se întîlnește în sindromul obstructiv indiferent de etiologie, în emfizemul pulmonar, hiperinflații compensatorii în exereze pulmonare, cifoscolioze. Scăderea CFR și VR se întîlnește în fibrozele interstițiale difuze, alveolite, edem pulmonar.

CPT este considerată patologică cînd valorile se abat cu mai mult de 20% față de valoarea de referință. CPT crește în hiperinflația severă și este scăzută în afecțiuni pulmonare extinse (fibroze, edem) precum și în afecțiuni neuromusculare.

STUDIUL PROPRIETĂȚILOR MECANICE ALE PLĂMÎNULUI

Evaluarea în clinică a proprietăților mecanice ale plămînului se face prin:

- aprecierea reculului elastic pulmonar;
- măsurarea rezistenței în flux;

— determinarea travaliului ventilator și a costului de O_2 al ventilației.

Aprecierea reculului elastic pulmonar. Proprietățile elastice ale plămînului sînt rezultatul interacțiunii unor sisteme cu proprietăți diferite; rețeaua elastică, rețeaua de colagen și surfactantul alveolar și, într-o mică măsură, circulația capilară pulmonară și fibrele musculare netede de la nivelul sacilor alveolari. Fenomenelor de tensiune superficială le revine un rol nu neglijabil în tensiunea elastică, modificarea acestora influențînd în mod semnificativ distensibilitatea pulmonară. În patologia respiratorie, aceste sisteme suferă modificări cantitative, dar și calitative — alterarea arhitectonicii, a dispoziției spațiale, a conexiunilor — cu repercusiuni asupra distensibilității pulmonare.

Studiul proprietăților elastice ale plămînului se bazează în clinică pe analiza variației presiunii transpulmonare și a volumului pulmonar, în condiții statice.

Curba presiune-volum statică (P_{ST}/V) se obține înscriind în coordonate rectangulare (inscriptor x—y) presiunea transpulmonară și volumul pulmonar în condiții de respirație foarte lentă (flux mai mic de 0,2 $l \cdot s^{-1}$) în timpul unei inspirații maxime, de la nivelul CRF la CPT, urmată de o expirație completă. Presiunea transpulmonară se măsoară ca diferența dintre presiunea alveolară și presiunea pleurală, prin metoda sondei esofagiene (și se înscrie pe axa x a inscriptorului x—y) și volumul pulmonar se măsoară prin metoda spirografică sau pneumotahografică (și se înscrie pe axa y a inscriptorului x—y) (fig. 1.5.3.2).

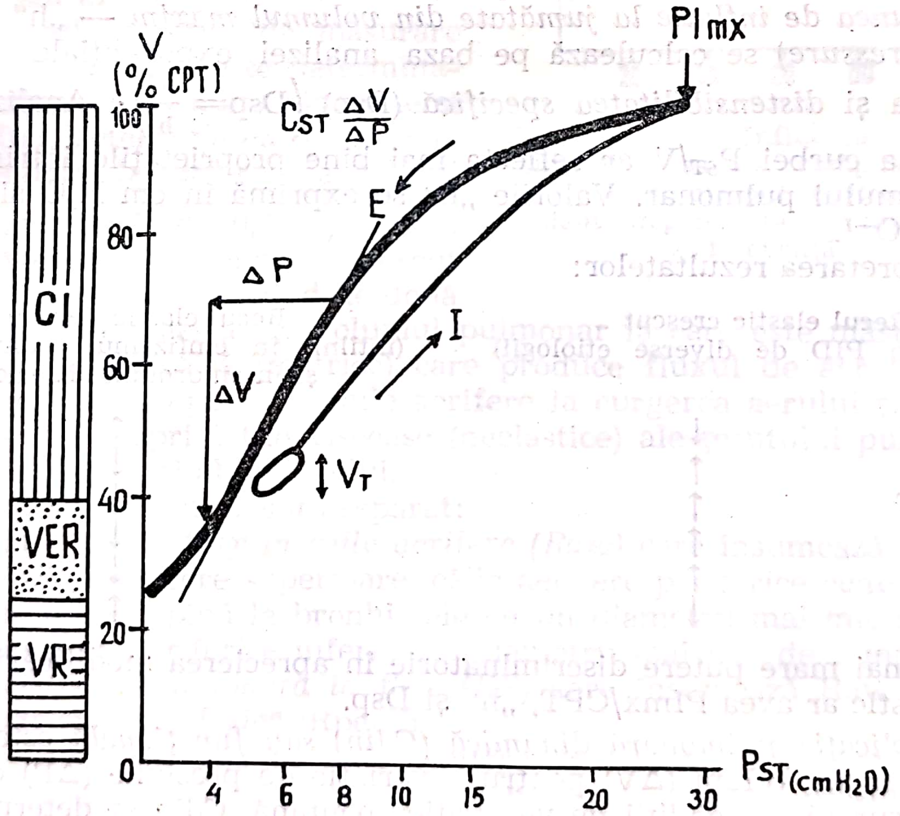


Fig. 1.5.3.2. — Curbă presiune — volum statică.

Pe această curbă se măsoară:

Complianța pulmonară statică (C_{ST}), definită ca variația de volum pentru o variație de o unitate a presiunii statice măsurată în cm coloană H_2O și se măsoară pe panta expiratorie a curbei P_{ST}/V, în zona de linearitate (la 0,5 l de la nivelul CRF). Rezultatul se exprimă la $l\cdot cm\cdot H_2O^{-1}$ $(l\cdot kPa^{-1})$* și se raportează la valoarea de referință care variază în funcție de CV. Sînt considerate patologice valorile care se înscriu sub 75% sau peste 135% din valoarea de referință.

Presiunea inspiratorie maximă (PImx) este valoarea presiunii statice măsurată la nivelul inspirator maxim, adică la CPT și se exprimă în cm coloană apă (cm H_2O sau kPa. PImx scade cu vîrsta și sînt considerate patologice valorile care se înscriu sub 75% sau peste 135% din valorile de referință. Se calculează *coeficientul de retracție:* raportul PImx/CPT. Valoarea se exprimă în cm $H_2O\cdot l^{-1}$ CPT și se consideră patologice valorile ce scad cu mai mult de două ori abaterea standard față de valoarea de referință.

Presiunea statică (P_{ST}) măsurată pe panta expiratorie la diverse volume pulmonare exprimate în procente din CPT, la 50% CV (utilizată în calculul rezistenței periferice), la volumul de închidere și la CRF. Valorile se exprimă în cm H_2O și definesc poziția curbei față de normal.

Presiunea de inflație la jumătate din volumul maxim — „h“ *(half inflation pressure)* se calculează pe baza analizei exponențiale a curbei P_{ST}/V, ca și *distensibilitatea specifică* (Dsp) $\left(Dsp=\frac{\ln 2}{h}\right)$. Analiza exponențială a curbei P_{ST}/V ar reflecta mai bine proprietățile intrinseci ale parenchimului pulmonar. Valorile „h“ se exprimă în cm H_2O și ale Dsp în cm H_2O^{-1}.

Interpretarea rezultatelor:

	Recul elastic crescut (întîlnit în PID de diverse etiologii)	Recul elastic diminuat (întîlnit în emfizemul pulmonar, dar și în sindromul obstructiv)
C_{ST}	↓	↑
PImx	↑	↓
PImx/CPT	↑	↓
P_{ST}%CPT	↑	↓
„h“	↑	↓
Dsp	↓	↑

Cea mai mare putere discriminatorie în aprecierea modificărilor reculului elastic ar avea PImx/CPT, „h“ și Dsp.

Complicația pulmonară dinamică (Cdin) sau funcțională este definită ca variația de volum (ΔV) pentru o variație de presiune (ΔP) de o unitate, măsurată în condiții de ventilație spontană. Cdin se determină prin metoda sondei esofagiene, în respirație spontană cu măsurarea simultană a presiunii, volumului și fluxului de aer.

Diferența de presiune se măsoară între cele două momente în care fluxul de aer este zero (începutul și sfîrșitul inspirației), cînd intervenția presiunilor dinamice este minimă. Valoarea se exprimă în $l\cdot cm\ H_2O^{-1}$

---

* 1 kPa=1 cm $H_2O\times0{,}098$.

și la subiectul normal este practic egală cu C_{ST}, raportul C_{ST}/Cdin fiind mai mic de 1,15.

Scăderea Cdin față de C_{ST} sau scăderea Cdin pe măsură ce crește frecvența ventilației (cu mai mult de 20% din valoarea inițială), altfel spus complianța dependentă de frecvență se datorează distribuției neuniforme a aerului ventilat în alveole determinată de neuniformitatea proprietăților mecanice ale unităților funcționale pulmonare (fig. 1.5.3.3). Complianța dependentă de frecvență este cel mai sensibil test de diagnostic al sindromului obstructiv distal discret.

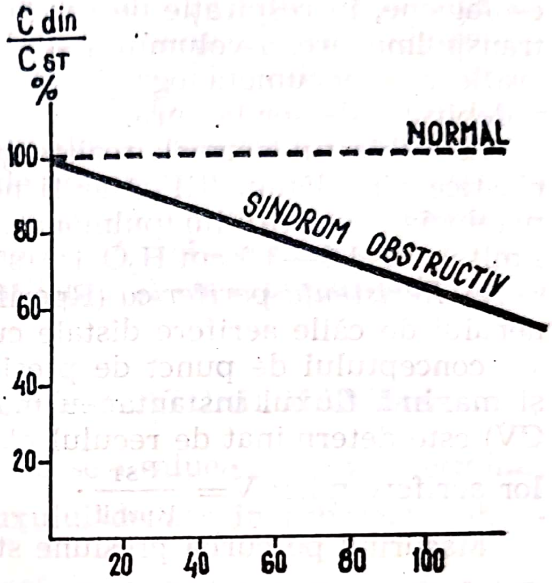


Fig. 1.5.3.3. — Influența frecvenței ventilatorii asupra complianței dinamice. În sindromul obstructiv, apare evident dependența complianței de frecvență.

Măsurarea rezistenței la flux. Definită ca rezistență opusă de căile aerifere la trecerea curentului de aer, rezistența la flux (R) reprezintă presiunea necesară pentru a genera un flux de aer $(\dot{V})$ egal cu o unitate. Valoarea R se exprimă în cm $H_2O \cdot l^{-1} \cdot s^{-1}$ sau $kPa \cdot l^{-1} \cdot s^{-1}$.

Principiul general de măsurare a rezistenței la flux este determinarea simultană a presiunii dinamice și a fluxului; determinarea se face la valori de debit la care relația $\Delta P/\Delta \dot{V}$ este liniară (la $\dot{V}$ de 0,3—0,5 $l \cdot s^{-1}$) și la volum pulmonar cunoscut (CRF), valoarea R depinzînd de două variabile: debitul aerian și volumul pulmonar la care este măsurată.

Presiunea dinamică (motrice) care produce fluxul de aer trebuie să învingă rezistența opusă de căile aerifere la curgerea aerului și rezistențele opuse de proprietățile vîscoase (neelastice) ale țesutului pulmonar la deformare (RPtis) și ale toracelui.

În practică, se pot măsura separat:

— *rezistența la flux în căile aerifere (Raw)* care însumează rezistența opusă de căile aerifere superioare, căile aerifere periferice centrale (de la bifurcarea traheei pînă la bronhiolele cu un diametru mai mic de 2 mm) și căile aerifere periferice inferioare (diametru mai mic de 2 mm);

— *rezistența pulmonară la flux (RP)* care însumează Raw și RPtis;

— *rezistența periferică* (Rperif).

a) *Rezistența la flux în căile aerifere* se determină prin metoda pletismografică (Body-pletismografie) care măsoară simultan presiunea alveolară (Palv) și debitul de aer $(\dot{V})$. Valorile normale se înscriu în limite de variație de 0,5—3,0 cm $H_2O \cdot l^{-1} \cdot s^{-1}$.

Reciproca Raw reprezintă *conductanța căilor aerifere* (Gaw) și exprimă mărirea debitului de aer la o presiune de 1 cm H_2O ($l \cdot s^{-1}$ cm H_2O^{-1}).

Conductanța specifică (SGaw) semnalează mai corect decît Raw și Gaw modificările de la nivelul căilor aerifere și reprezintă raportarea conductanței la volumul pulmonar la care s-a măsurat Raw (CRF). Ea exprimă debitul în $l \cdot s^{-1}$ determinat de o presiune de 1 cm H_2O la un volum pulmonar de 1 litru ($l \cdot s^{-1} \cdot cm\ H_2O^{-1} \cdot l\ CRF^{-1}$). Valorile normale se înscriu între 0,130—0,350. Raw poate fi crescut ca urmare a reducerii volumului pulmonar, de exemplu în sindromul restrictiv sever, și în aceste cazuri SGaw se înscrie în limite normale.

b) *Rezistența pulmonară la flux* (RP) se măsoară prin metoda sondei esofagiene, în respirație de repaus, cu determinarea simultană a presiunii transpulmonare, a volumului și a debitului (ultimele două măsurate spirografic sau pneumotahografic) sau prin metoda întreruperii intermitente a debitului de aer la gură.

La subiectul normal, rezistența opusă la deformare de țesuturile neelastice din plămîn (RP_{tis}) ar fi neglijabilă, un rol important l-ar avea în patologia interstițiului pulmonar. Valorile normale ale RP se înscriu în limitele de 1,0—3,0 cm $H_2O \cdot l^{-1} \cdot s^{-1}$.

c) *Rezistența periferică* (Rperif) reprezintă rezistența opusă la curgerea aerului de căile aerifere distale cu un diametru mai mic de 2 mm. Potrivit conceptului de punct de presiuni egale (PPE), într-o expirație forțată și maximă fluxul instantaneu maxim la volume pulmonare mici (<50% CV) este determinat de reculul elastic pulmonar (P_{ST}) și de rezistența căilor aerifere mici: $\dot{V} = \frac{P_{ST}}{R_{perif}}$.

Măsurînd pe curba presiune statică/volum, P_{ST} la 50% CV și pe curba flux/volum, fluxul instantaneu maxim la același volum ($\dot{V}$Emx 50) se poate calcula Rperif $50 = \frac{P_{ST}}{\dot{V}}$. Valoarea normală este mai mică de 1 cm $H_2O \cdot l^{-1} \cdot s^{-1}$.

Creșterea rezistenței la flux este anomalia funcțională specifică îngustării calibrului căilor aerifere produsă prin diverse mecanisme: îngroșarea pereților bronșici (edem, infiltrație, hipertrofie glandulară), remaniere fibroasă, creșterea tonusului musculaturii bronșice, atrofia pereților bronhiilor, mai ales ai bronhiolelor etc. În raport cu localizarea obstrucției și gravitatea acesteia, Raw și RP pot fi normale și numai Rperif 50 să fie crescută. Apare astfel că măsurarea Rperif 50 este un test sensibil în diagnosticul obstrucției fluxului de aer în căile aerifere distale, în stadiul discret al acesteia.

Determinarea travaliului ventilator și a costului de O_2 al ventilației. Travaliul ventilator (W) este definit de relația:

$$W = P \times V$$

În clinică se determină:

— *Travaliul ventilator pulmonar* (WP) care însumează *travaliul pulmonar elastic (WPel)* și *travaliul pulmonar rezistiv (WPres)* prin planimetria buclei presiune-volum înregistrată în cursul unui ciclu ventilator: presiunea transpulmonară se măsoară prin metoda sondei esofagiene, iar volumul mobilizat prin spirografie sau pneumotahografie. Valorile normale variază între 1,3—5 $g \cdot cm \cdot ml^{-1}$.

— *Travaliul împotriva rezistenței la flux în căile aerifere* (Waw) se măsoară prin planimetria buclei presiune alveolară-volum obținută prin metoda pletismografică. Valoarea Waw la adultul normal este mai mică de 1,0 $g \cdot cm \cdot ml^{-1}$.

— *Costul de O_2 al ventilației* reprezintă cantitatea de O_2 consumată de musculatura ventilatorie pentru o ventilație de 1 litru. Se determină prin măsurarea consumului de O_2 în ventilație de repaus și în hiperventilație provocată prin creșterea spațiului mort sau prin respirația unui amestec aer—CO_2 sau prin hiperventilație voluntară. Diferența de consum de O_2 dintre hiperventilație și repaus raportată la diferența de ventilație reprezintă costul de O_2 al ventilației exprimat în ml $O_2 \cdot l^{-1}$. Valoarea normală: 0,5—1 ml $O_2 \cdot l^{-1}$. Creșterea WP și a costului de O_2 al ventilației se întîlnește atît în sindromul restrictiv, cît mai ales în sindromul obstructiv și este un factor de limitare a capacității de adaptare la efort. De asemenea în sindromul obstructiv sever creșterea excesivă a WP poate fi cauza instalării insuficienței pulmonare prin scăderea forței de contracție a musculaturii ventilatorii cu diminuarea ventilației și cu repercusiuni asupra schimbului gazos la nivelul plămînului.

DETERMINAREA DEBITELOR VENTILATORII MAXIME

Performanțele pompei toracopulmonare se evaluează prin determinarea debitelor ($\dot{V}$) care măsoară rata fluxului de aer în arborele traheobronșic pe unitatea de timp.

Debitele ventilatorii maxime se măsoară pe: expirograma forțată, curba flux-volum ($\dot{V}/V$) sau prin înscrierea unor ventilații cît mai ample și frecvente într-un interval de timp prestabilit.

Expirograma forțată se obține prin metoda spirografică sau pneumotahografică (pneumotahograf prevăzută cu integrator de volum) subiectul executînd o expirație maximă și forțată, altfel spus o CV forțată (fig. 1.5.3.4). Spirografele sau pneumotahografele electronice calculează și afișează digital sau pe teleinscriptor valoarea diverșilor parametri măsurați pe expirograma forțată.

Pe expirograma forțată se măsoară:
eliminat în prima secundă a unei expirații forțate și maxime care urmează unei inspirații maxime. Valoarea obținută se exprimă în litri sau mililitri și în procente

a) *Volumul expirator maxim pe secundă (VEMS)* reprezintă volumul de aer din CV (VEMS×100/CV).

Scăderea VEMS cu mai mult de 20% față de valoarea de referință este considerată patologică. Scăderea raportului VEMS×100/CV cu mai mult de două ori abaterea standard față de valoarea de referință este considerată patologică și este testul utilizat în practică pentru diagnosticul disfuncției ventilatorii obstructive.

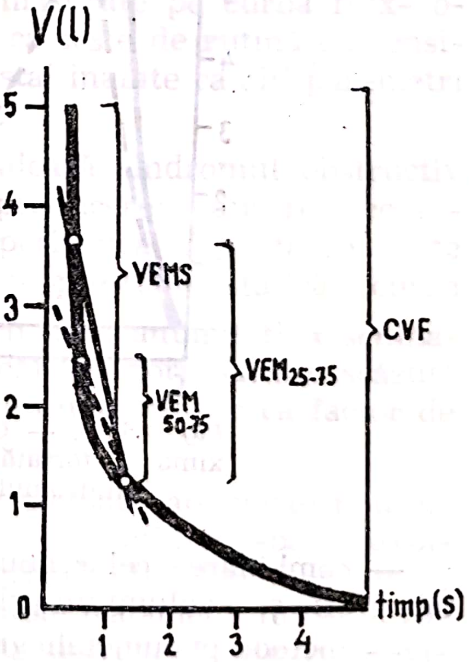


Fig. 1.5.3.4. — Curba expirogramei forțate.

b) *Debitele expiratorii medii măsurate pe un anumit segment al CV forțate (CVF):*

Debitul expirator mediu între 25—75% CV (VEM 25—75) reprezintă volumul de aer expulzat în jumătatea mijlocie a CV forțate, raportat la timpul în care a fost expirat și se exprimă în 1·$^{-1}$.

Debitul expirator mediu între 50—75% CV (VEM 50—75) reprezintă volumul de aer expirat în al treilea sfert al CV forțate, raportat la timpul în care a fost expirat și rezultatul se exprimă în 1·s^{-1}.

Scăderea VEM 25—75 și a VEM 50—75 cu mai mult de 35% față de valoarea de referință (sau cu mai mult de două ori abaterea standard) este considerată patologică.

c) *Curba flux-volum ($\dot{V}/V$)* măsoară debitele instantanee maxime *versus* volum (înscriere în coordonate x—y) din cursul unor expirații maxime și forțate sau a unei inspirații maxime și forțate (CV forțată în expirație sau inspirație).

Curbele flux-volum se pot obține prin:

— metoda pneumotahografică;

— metoda spirografică, cu spirografe prevăzute cu circuite electronice diferențiate care permit măsurarea fluxului;

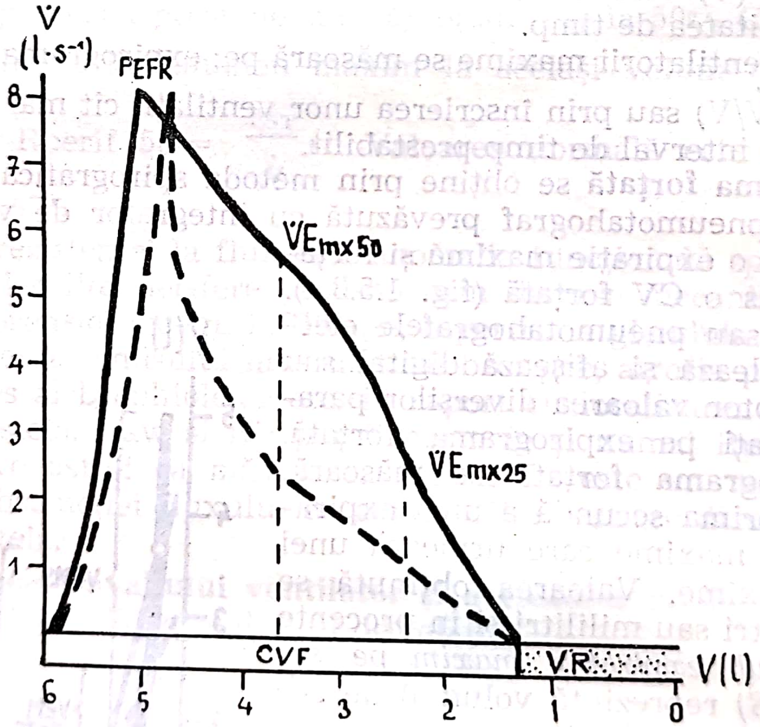


Fig. 1.5.3.5. — Curba flux-volum în expirație maximă și forțată, la normal (linia continuă) și în sindromul obstructiv (linia întreruptă).

— combinarea celor două metode: măsurarea fluxului prin pneumotahografie și a volumului prin spirografie;

— metoda pneumotahografică combinată cu pletismografia pentru măsurarea volumului.

Pe curba flux-volum se pot măsura (fig. 1.5.3.5):

Debitul expirator maxim instantaneu de vîrf (peak expiratory flow rate — PEFR) adică valoarea maximă a fluxului atins în cursul expirației forțate și maxime, foarte curînd după începutul ei, deci în zona dependentă de efort. Rezultatele se exprimă în $l \cdot s^{-1}$. Scăderea PEFR cu mai mult de două ori abaterea standard față de valoarea de referință este considerată patologică și se întîlnește atît în sindromul restrictiv, cît și în sindromul obstructiv. În sindromul obstructiv patent, valorile PEFR corelează cu valorile VEMS. Există aparate de construcție simplă ca, de exemplu, *mini Wright peak flow meter*, care pot fi utilizate în cabinetele de consultație pentru aprecierea gravității sindromului obstructiv în astmul bronșic necomplicat. (Scăderea PEFR sub $3\ l \cdot s^{-1}$ și creșterea după administrarea unei substanțe beta-adrenergice cu mai puțin de 30% din valoarea inițială identifică bolnavii care trebuie imediat internați pentru un tratament complex supravegheat.)

Debitul expirator maxim instantaneu la 50% CV ($\dot{V}Emx\ 50$) reprezintă debitul maxim din momentul cînd s-a eliminat 50% din CVF.

Debitul expirator maxim instantaneu la 25% CV ($\dot{V}Emx\ 25$) este debitul maxim din momentul cînd s-a eliminat 75% din CVF.

Valorile debitelor maxime se exprimă în $l \cdot s^{-1}$ și sînt considerate patologice cînd scad cu mai mult de 35% din valoarea de referință. Potrivit conceptului punctului de presiuni egale (PPE), debitele instantaneu maxime la volume pulmonare mici ($<50\%$ CV) sînt independente de efortul ventilator, mărimea lor fiind determinată de reculul elastic pulmonar și de rezistența din căile aeriene distale $\left(\dot{V}mx: \frac{P_{ST}}{R_{perif}}\right)$. Rezultă astfel interesul deosebit al măsurării fluxului pe expirograma forțată și maximă, în zona independentă de efort în aprecierea permeabilității căilor aerifere mici.

Debitele expiratorii instantanee maxime măsurate pe curba flux-volum sau pe expirograma forțată apar așadar ca teste de rutină cu sensibilitate mare relevînd sindromul obstructiv distal înainte ca alți parametri ventilatori — VEMS, Raw — să fie modificați.

Scăderea $\dot{V}Emx$ 50 și a $\dot{V}Emx$ 25 semnalează sindromul obstructiv distal, dar nu poate diferenția mecanismul de producere: reducerea reculului elastic pulmonar sau stenoza intrinsecă periferică. Aceasta se poate face studiind relația flux expirator maxim—presiune statică (curba $\dot{V}Emx$—P_{ST}); creșterea P_{ST} necesare producerii unui anumit flux semnalează creșterea rezistenței (obstrucție intrinsecă) P_{ST} normală sau scăzută la același debit informează asupra reducerii reculului elastic ca factor de scădere a $\dot{V}mx$ (obstrucție extrinsecă) (fig. 1.5.3.6).

Testul capacității vitale forțate apare ca o metodă care poate fi utilizată de rutină la subiecții capabili să efectueze cel puțin trei-patru expirații forțate și maxime, pentru a detecta perturbările funcției ventilatorii, a cantifica aceste tulburări, a obiectiva rezultatele tratamentului sau evoluția naturală a unor boli pulmonare cronice cu sindrom obstructiv, a evidenția anomaliile funcționale în stadiul precoce al BPOC și a evalua limitarea ventilatorie la exercițiul muscular la bolnavii cu sindrom obstructiv sever (în acest ultim caz fluxul instantaneu de repaus este mai mare decît cel din expirația forțată).

Determinarea unei inspirații forțate și maxime, altfel spus a unei CV forțate în inspirație, permite măsurarea acelorași debite ca în expirație; ele au valoare în diagnosticul sindromului de obstrucție a căilor aerifere superioare (stenoze laringo-traheale).

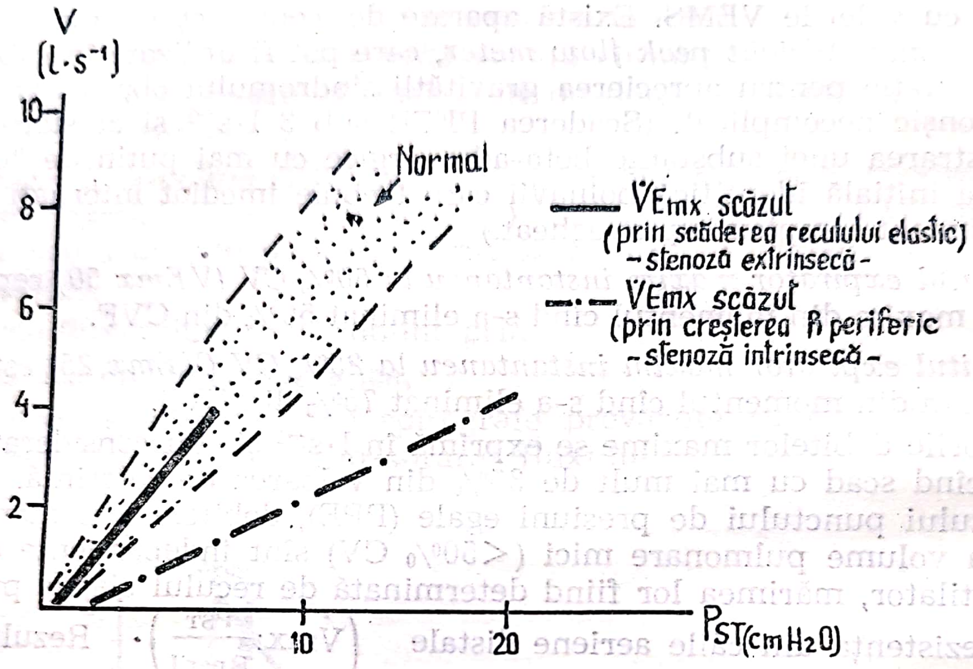


Fig. 1.5.3.6. — Relația flux expirator maxim — presiune statică.

Ventilația maximă ($\dot{V}$mx) este valoarea pînă la care poate crește ventilația minut, cînd subiectul ventilează cît poate de rapid și de profund; la adultul normal este realizată la o frecvență de 70—80 cicli pe minut și un volum curent de aproximativ 35% din CV.

$\dot{V}$mx se poate obține solicitînd subiectul să respire cît mai rapid și cît mai adînc posibil, timp de 10—15 secunde și măsurînd volumul, care apoi se extrapolează la minut. Întrucît valori reproductibile ale $\dot{V}$mx măsurate direct se obțin cu dificultate, mai ales la bolnavii cu tulburări ale ventilației, și în special la cei cu sindrom obstructiv, în practică $\dot{V}$mx se măsoară indirect din valoarea VEMS.

$\dot{V}$mx indir=VEMS×30.

Valorile $\dot{V}$mx se exprimă în $l \cdot min^{-1}$. Scăderea $\dot{V}$mx cu mai mult de 20% din valoarea de referință este considerată patologică și se întîlnește atît la bolnavii cu scăderea CV (disfuncție ventilatorie restrictivă), cît și la cei cu scăderea raportului VEMS×100/CV (disfuncție ventilatorie obstructivă) sau la cei cu scăderea ambilor parametri (disfuncție ventilatorie mixtă). Valoarea $\dot{V}$mx este utilizată în aprecierea posibilităților de adaptare la exercițiu muscular, precum și ca predictor al incapacității de muncă.

Transportul gazos la nivelul plămînului poate fi apreciat din:

- — evaluarea distribuţiei;
- — măsurarea transferului gazos prin membrana alveolocapilară;
- — analiza gazelor respiratorii în sîngele arterial şi a echilibrului acido-bazic.

Evaluarea distribuţiei la nivelul plămînului procură informaţii asupra distribuţiei ventilaţiei, perfuziei şi raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$.

Teste ale distribuţiei ventilaţiei. Distribuţia aerului inspirat în spaţiile alveolare depinde, pe de o parte, de proprietăţile mecanice ale plămînului şi căilor aerifere (reculul elastic pulmonar şi rezistenţa căilor aerifere) şi, pe de altă parte, de gradientul vertical de presiune pleurală.

Distribuţia intrapulmonară a ventilaţiei poate fi evaluată în clinică prin metode cantitative şi metode calitative. Principiul care stă la baza metodelor cantitative este măsurarea concentraţiei în aerul expirat a unui gaz *trasor* (gaz inert), care nu difuzează în sînge. În general este utilizat azotul, dar sînt tehnici care folosesc heliul (He), argonul (Ar), neonul (Ne) sau xenonul radioactiv (^{133}Xe), prin metoda respiraţiei unice sau multiple, în circuit deschis sau închis. Metodele calitative apreciază distribuţia regională a ventilaţiei prin scintigrafie.

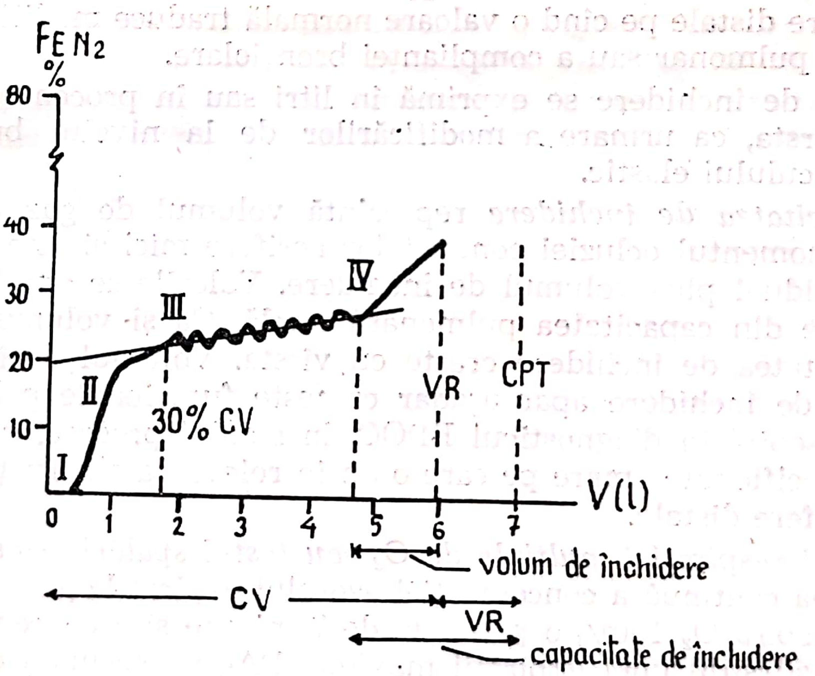


Fig. 1.5.3.7. — Curba spălării azotului alveolar (metoda respiraţiei unice O_2 100%).

a) *Testul respiraţiei unice de* O_2 constă în măsurarea concentraţiei fracţionate a azotului în aerul expirat (FEN_2) în cursul unei expiraţii complete şi lente (flux mai mic de 0,4 $l \cdot s^{-1}$) care urmează unei inspiraţii maxime de O_2 100% (de la nivelul VR la CPT). Se înscriu în coordonate rectangulare: volumul expirat, măsurat cu un spirograf sau pneumotahograf prevăzut cu integrator de volum, pe axa x a unui inscriptor x—y şi concentraţia azotului expirat măsurată la gură cu un analizor de azot cu răspuns rapid, pe axa y a inscriptorului x—y (fig. 1.5.3.7).

Pe curba obținută se calculează:

ΔN_2 care reprezintă creșterea FEN_2 măsurată fie într-un volum de 500 ml aer expirat, după eliminarea primilor 750 ml, care conțin pe lîngă aer alveolar și aer din spațiul mort, fie pe *panta fazei a treia a curbei* de spălare a azotului care începe după ce s-a eliminat aproximativ 30% din capacitatea vitală și se termină în momentul cînd FEN_2 crește rapid (începutul fazei a IV-a). Valorile se exprimă în procente *per* litru ($\Delta N_2\% \cdot l^{-1}$) și variază la normal cu vîrsta (1,5—4,5 l^{-1}).

— *Volumul de închidere (closing volume)* este volumul la care unele zone pulmonare încetează să mai ventileze ca urmare a ocluziei conductelor aerifere mici care apare la sfîrșitul expirației; ea începe în teritoriile bazale, astfel că aerul care continuă să fie expirat provine din alveolele apicale în care concentrația azotului este mai mare. Volumul de închidere a căilor aerifere măsurat la sfîrșitul expirației, după ce curba FEN_2 a crescut brusc (faza a IV-a a curbei) este crescut în sindromul de obstrucție a fluxului în căile aerifere mici ca urmare a reducerii calibrului lor sau a scăderii reculului elastic pulmonar. Cunoașterea mecanismului patogenetic al limitării fluxului se poate face prin măsurarea *presiunii de închidere,* adică a P_{ST} (pe curba presiune/volum) la nivelul volumului de închidere; valoarea crescută a P_{ST} de închidere semnalează îngustarea căilor aerifere distale pe cînd o valoare normală traduce modificarea reculului elastic pulmonar sau a complianței bronșiolare.

Volumul de închidere se exprimă în litri sau în procente din CV și crește cu vîrsta, ca urmare a modificărilor de la nivelul bronhiolelor sau/și ale reculului elastic.

— *Capacitatea de închidere* reprezintă volumul de gaz conținut în plămîn în momentul ocluziei conductelor aerifere mici și este format din volumul rezidual plus volumul de închidere. Valorile se exprimă în litri sau procente din capacitatea pulmonară totală. Ca și volumul de închidere, capacitatea de închidere crește cu vîrsta. Volumul de închidere și capacitatea de închidere apar așadar ca teste funcționale pulmonare cu valoare deosebită în diagnosticul BPOC, în stadiul precoce, prin sensibilitatea și specificitatea mare pe care o au în relevarea obstrucției fluxului în căile aerifere distale.

b) *Testul respirației multiple de O_2 sau testul spălării azotului* constă în măsurarea continuă a concentrației azotului expirat la gură, în timp ce subiectul respiră O_2 100% o perioadă de 7 minute și a concentrației azotului de la sfîrșitul unei expirații maxime (FA_{N_2}), executată după cele 7 minute de respirație în O_2 100%.

Cu ajutorul acestui test se pot măsura:

Indicele de azot, care reprezintă concentrația azotului alveolar după ce subiectul a respirat 7 minute în O_2 100%. La normal, distribuția uniformă a aerului ventilat este exprimată în valoarea indicelui de azot mai mic de 2,5%.

Volumul compartimentului rapid și lent, adică gruparea alveolelor în compartimente cu *clearance* de N_2 rapid și lent, informație care reprezintă modalitatea cea mai precisă de apreciere a tulburărilor de distribuție.

c) *Timpul de amestec intrapulmonar al heliului (timpul de mixică He)* reprezintă timpul necesar pentru diluarea uniformă a He în toate spațiile alveolare care comunică cu arborele traheobronșic, cînd subiectul respiră, în circuit închis, un amestec de He-aer. Timpul de mixică se măsoară concomitent cu determinarea CRF prin metoda diluției He în circuit închis, urmărindu-se timpul necesar stabilizării concentrației He în sistemul spirograf-plămîn. La normal, valoarea timpului de mixică nu depășește 180 s.

d) *Teste de distribuție regională a ventilației.* Majoritatea metodelor de evaluare a distribuției regionale a ventilației utilizează xenonul radioactiv (^{133}Xe) indiferent că este vorba de metode statice (respirație unică de ^{133}Xe+apnee) sau metode dinamice (respirații multiple cu stabilizarea concentrației ^{133}Xe în circuit închis, curba de spălare a ^{133}Xe etc.).

Metoda respirației unice: subiectul exercită o inspirație maximă de la nivelul VR la CPT inhalînd un volum de aer care conține 10—20 mCi de ^{133}Xe și este instruit să facă o apnee de 20—30 de secunde, în timpul căreia se efectuează fotoscintigrame ale cîmpurilor pulmonare pentru a aprecia distribuția spațială a ventilației. Ulterior, după 30 de secunde, în care timp subiectul respiră aer atmosferic, se efectuează fotoscintigrame în serie pe care se apreciază spălarea gazului distribuit în alveole, care este eliminat complet din plămîni la subiectul normal în două—trei minute.

Metoda reinspirării (echilibrării) într-un circuit spirografic închis a unui amestec care conține ^{133}Xe (0,3—0,5 mCi/l) timp de 10—15 minute, timp în care se efectuează scintigrame seriate pentru a aprecia rapiditatea și uniformitatea distribuției gazului radioactiv în aerul alveolar (metoda *wash-in).*

Metoda spălării ^{133}Xe (wash-out): se efectuează scintigrame în serie pentru aprecierea *clearance*-ului regional al gazului radioactiv fie după o injecție intravenoasă de ^{133}Xe, fie după echilibrarea concentrației ^{133}Xe în circuitul spirografic, subiectul continuînd să respire aer atmosferic.

Teste ale distribuției perfuziei. Aprecierea distribuției perfuziei se poate face prin metode care folosesc macroagregatele de albumine marcate sau ^{133}Xe; injectate intravenos, macroagregatele se opresc în capilarele perfuzate și sînt puse în evidență prin scintigrafie, iar ^{133}Xe injectate intravenos difuzează rapid din capilarele perfuzate în alveole, unde este pus în evidență de fotoscintigramele înregistrate în apneea care urmează unei inspirații rapide și maxime executată imediat după injectarea intravenoasă a gazului radioactiv.

Teste ale distribuției raporturilor ventilație-perfuzie. Neuniformitatea distribuției raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ este anomalia funcțională întîlnită în majoritatea bolilor pulmonare cronice. Numeroase studii clinice au arătat că tulburarea de distribuție a raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ este cauza principală a hipoxemiei arteriale și a hipercapniei. În BPOC, PID, dar și în plămînul normal coexistă teritorii cu ventilația diminuată mai mult decît perfuzia și teritorii hiperventilate în raport cu circulația sanguină prin capilarele lor. În bolile pulmonare obstructive, neuniformitatea raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ este anomalia funcțională întîlnită chiar în cazuri cu tulburări discrete ale ventilației. Evaluarea distribuției raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ aduce informații cu valoare mică în diagnosticul specific ori în decizia terapeutică, dar crește posibilitatea de cunoaștere a alterărilor produse de boală.

Neuniformitatea distribuției $\dot{V}/\dot{Q}$ este apreciată în clinică prin măsurarea gradientelor alveolo-arteriale, a spațiului mort fiziologic, a amestecului venos. Problemele teoretice și tehnice ridicate de măsurarea presiunii gazelor alveolare în condiții de *steady state* limitează, în mare măsură, utilizarea în clinică a gradientelor alveolo-arteriale.

În practica explorării funcționale pulmonare, neuniformitatea distribuției $\dot{V}/\dot{Q}$ se apreciază prin:

a) *Măsurarea spațiului mort fiziologic (V_{sm} fiziol)* se face prin determinarea volumului curent (VT) și a presiunii parțiale a CO_2 în aerul expirat ($PECO_2$) și în sîngele arterial ($PaCO_2$) în condiții de ventilație stabilă *(steady state).*

$$V_{sm}\ \text{fiziol} = VT \times \frac{PaCO_2 - PECO_2}{PaCO_2}$$

Spațiul mort fiziologic reprezintă cota din volumul curent care nu participă la schimbul gazos la nivelul alveolar și include spațiul mort anatomic și spațiul mort alveolar. Spațiul mort anatomic este definit de volumul de gaz inspirat care nu se amestecă cu gazul alveolar și poate fi măsurat în clinică prin metoda diluției gazelor inerte (exemplu — testul respirației unice de O_2 100%). Mai este denumit și spațiul mort în serie. Spațiul mort alveolar reprezintă cota din aerul inspirat care se amestecă cu gazul alveolar, dar nu participă la schimbul gazos, cu alte cuvinte volumul de gaz în alveolele ventilate în exces față de perfuzie ($\dot{V}/\dot{Q}$ scăzut), sinonim cu spațiul mort în paralel. Creșterea spațiului mort funcțional arată un grad mare de neuniformitate a $\dot{V}/\dot{Q}$ ca expresie a existenței unor teritorii hiperventilate față de perfuzia lor capilară.

b) *Determinarea gradientului alveolo-arterial de O_2* [$(PA—a)O_2$]. Măsurarea gradientului alveolo-arterial de O_2 presupune determinarea presiunii parțiale a O_2 arterial (PaO_2), a presiunii parțiale a CO_2 arterial ($PaCO_2$) și a coeficientului respirator (R) în ventilație în regim stabil. Presiunea parțială a O_2 alveolar (PAO_2) se calculează din ecuația aerului alveolar: $PAO_2 = PiO_2 - \frac{PaCO_2}{R}$, în care PiO_2 este presiunea parțială a O_2 în aerul inspirat, $R = \dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$ — raportul dintre eliminarea de CO_2/minut și consumul de O_2/minut.

La subiectul normal, $P(A—a)O_2$ variază cu vîrsta, între 2,2—21,0 mm Hg (0,29—2,8 kPa). Creșterea gradientului alveolo-arterial de O_2 relevă existența unor teritorii cu $\dot{V}/\dot{Q}$ diminuate; mărimea gradientului depinde de participarea lor la volumul total al sîngelui arterial. Nu trebuie uitat însă că la mărimea gradientului alveolo-arterial de O_2 participă și tulburarea de transfer prin membrana alveolo-capilară și admisia venoasă.

Creșterea $P(A—a)O_2$ este testul cel mai sensibil în diagnosticul sindromului obstructiv distal discret. Măsurarea $P(A—a)O_2$ în exercițiul muscular procură informații valoroase în aprecierea capacității de adaptare la efort; creşterea cu mai mult de 55 mm Hg (7,3 kPa) ar fi un indice de incapacitate totală de adaptare la exerciţiul muscular.

c) *Determinarea gradientului arterio-alveolar de CO_2* [$P(a—A)CO_2$] se face prin măsurarea presiunii parţiale a CO_2 alveolar cu un analizor în infraroşu cu răspuns rapid şi a presiunii parţiale a CO_2 arterial cu ajutorul electrodului de sticlă, în condiţii de ventilaţie în regim stabil. La subiectul normal, valoarea gradientului de CO_2 nu depăşeşte 5 mm Hg (0,7 kPa). Creşterea $P(a—A)CO_2$ este consecinţa existenţei unor teritorii cu raporturi $\dot{V}/\dot{Q}$ crescute. Testul este utilizat, în general, în clinică în diagnosticul emboliei pulmonare recente.

d) *Determinarea gradientului arterio-alveolar al presiunii parţiale a N_2[$P(a—A)N_2$]*. În studiul schimburilor gazoase la nivelul plămînului, $P(a—A)N_2$ ocupă un loc special, deoarece este un indice specific al neconcordanţei dintre distribuţia ventilaţiei şi a perfuziei. El permite să se evalueze, la insuficienţi respiratori cronici, ponderea teritoriilor hipoventilate ($\dot{V}/\dot{Q}$ scăzute) în mecanismul hipoxemiei. Determinarea diferenţei dintre PaN_2 şi PAN_2 necesită măsurarea PaN_2, care se poate face printr-o metodă specială, utilizînd cromatografia în fază gazoasă sau prin măsurarea PN_2 în urină (întrucît toate fluidele organismului sînt în echilibru cu sîngele arterial) şi a PAN_2 cu ajutorul unui nitrograf sau potrivit formulei:

$PAN_2=PiN_2\left(\frac{1-R}{R}PaCO_2+PB\text{-}47\right)$ în care PiN_2 este presiunea azotului în aerul inspirat, iar R este presupus constant — 0,85.

La subiectul normal, gradientul de N_2 este de 4—6 mm Hg (0,5—0,8 kPa); creşterea sa măsoară volumul compartimentului hipoventilat şi participarea acestuia la volumul total al sîngelui arterial.

Determinarea $P(a—A)N_2$ poate aduce informaţii utile în aprecierea eficacităţii ventilaţiei asistate (evoluţia tulburărilor de distribuţie în cursul şedinţei de ventilaţie asistată) la bolnavii cu insuficienţă respiratorie cronică gravă.

e) *Determinarea amestecului venos* (admisia venoasă) presupune măsurarea fracţiunii din debitul cardiac care nu participă la schimbul gazos pulmonar. Determinarea amestecului venos se face măsurînd presiunea parţială O_2 arterial şi alveolar, subiectul respirînd timp de 20 de minute O_2 100%, timp în care N_2 este eliminat din plămîni şi hemoglobina este saturată complet.

$$\frac{Qs\times100}{QT}=\frac{(PAO_2-PaO_2)\times0{,}0031\times100}{4{,}5+(PAO_2-PaO_2)\times0{,}0031}$$

În această formulă, 4,5 reprezintă diferenţa arterio-venoasă de O_2 (în vol. %), iar 0,0031 factorul de conversie în vol. %. Valoarea obţinută însumează şuntul anatomic şi efectul şunt şi se exprimă în procente din debitul cardiac total. Valoarea normală $<5\%$.

MĂSURAREA TRANSFERULUI GAZOS PRIN MEMBRANA ALVEOLO-CAPILARĂ

Capacitatea de difuziune a plămînului denumită şi *factorul de transfer* (T_L) pentru un gaz este definită de volumul de gaz, exprimat în ml, care difuzează prin membrana alveolo-capilară într-un minut, pentru o diferență de presiune parțială între gazul alveolar și sîngele capilar pulmonar de 1 mm Hg. Factorii care influențează transferul gazos prin membrana alveolo-capilară pot fi sintetizați astfel:

factori de membrană:
— cantitativi:
    — volumul pulmonar;
    — suprafața de schimb gazos raportată la volumul pulmonar;
— calitativi:
    — structura membranei;
factori circulatori:
— volumul sîngelui în capilarele pulmonare;
— cantitatea de hemoglobină;
— distribuția ventilației ($\dot{V}$), a perfuziei ($\dot{Q}$) în raport cu suprafața de difuziune (D), precum și distribuția raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$, $D/\dot{V}$, $D/\dot{Q}$.

Factorul de transfer poate fi determinat măsurînd rata de transfer a oxigenului ($\dot{V}_{O_2}$) sau a monoxidului de carbon ($\dot{V}CO$) și diferența de presiune parțială alveolo-capilară a gazului respectiv:

$$TL = \frac{\dot{V}(O_2,\ CO)}{PA(O_2,\ CO) - Pc(O_2,\ CO)}$$

Testul de difuziune pulmonară folosit obișnuit în clinică este determinarea *factorului de transfer al monoxidului de carbon prin membrana alveolo-capilară* (TL_{CO}). CO este utilizat ca gaz test, pentru că datorită afinității foarte mari a hemoglobinei pentru CO, presiunea parțială a CO în sîngele capilar (Pc_{CO}) este foarte mică și astfel poate fi neglijată în calculul TL_{CO}.

Determinarea TL_{CO} se face fie prin tehnica respirației unice *(single breathing)*, fie prin tehnica ventilației în regim stabil *(steady state)*.

Tehnica respirației unice ($TL_{CO\ SB}$) este cea mai des folosită în clinică. Subiectul execută o inspirație completă, de la nivelul VR la CPT, dintr-un amestec gazos conținînd 0,3% CO și 5% He în aer atmosferic și după o apnee de 10 secunde expiră rapid și maxim. Se măsoară CV prin metoda spirografică sau pneumotahografică. Se colectează aerul expirat după ce s-a eliminat aproximativ 1 000 ml și se analizează concentrația CO și He din aerul colectat.

Se calculează concentrația CO alveolar (FA_{CO}) din concentrația CO în aerul inspirat (FI_{CO}) și din raportul dintre concentrația He în aerul expirat (FE_{He}) și din aerul inspirat (FI_{He}):

$$FA_{CO} = FI_{CO} \times \frac{FE_{He}}{FI_{He}}$$

Volumul alveolar (VA) se calculează potrivit formulei:

$$VA = \frac{CV}{FE_{He}/FI_{He}}$$

și

$$TL_{CO} = \frac{VA \times 60}{\text{Timp apnee (sec)} \times (P_B - P_{H_2O})} \times \ln \frac{FA_{CO}}{Fe_{CO}}$$

TL_{CO} se exprimă în ml. $min^{-1} \cdot mm\ Hg^{-1}$ sau mmol. $min^{-1} \cdot kPa^{-1}$ și variază cu vîrsta, înălțimea și sexul. Krogh a fost primul care a pus în evidență relația care există între TL și volumul pulmonar și a propus raportarea valorii TL la volumul pulmonar: TL/VA, raport denumit factor Krogh sau constanta de transfer (KCO).

Tehnica ventilației în regim stabil ($TL_{CO\ SS}$). Subiectul respiră un timp determinat (3—5 minute) un amestec gazos conținînd 0,1—0,25% CO. Se măsoară ventilația/minut ($\dot{V}$) și se recoltează continuu aerul expirat și un eșantion de aer alveolar în care se analizează concentrația CO(FCO).

Se calculează rata de transfer a CO:

$$\dot{V}_{CO} = \dot{V} x (FI_{CO} - FE_{CO})$$

și se calculează PACO din FACO

$$TL_{CO} = \frac{\dot{V}CO}{PACO}$$

PACO calculat prin această metodă (eșantion de aer alveolar) este influențată de tulburările de distribuție a raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ și de respirația frecventă și cu volum curent mic. În aceste cazuri, PACO se estimează aplicînd ecuația Bohr pentru calculul spațiului mort.

Astfel:

$$V_D = VT \times \frac{PACO_2 - PECO_2}{PACO_2} = VT \times \frac{PE_{CO} - PA_{CO}}{PI_{CO} - PA_{CO}}$$

de unde:

$$PACO = PI_{CO} - \frac{PACO_2}{PECO_2} \times (PI_{CO} - PE_{CO}).$$

Această tehnică de determinare a TL_{CO} poate fi aplicată la toți bolnavii, mai ales la cei cu reduceri mari de capacitate vitală și la cei care nu pot menține apneea timp de 10 secunde, dar valoarea obținută este mult influențată de neuniformitatea de distribuție a raporturilor ventilație-perfuzie. Măsurarea TL_{CO} prin metoda respirației unice este mai puțin influențată de tulburările de distribuție și este de preferat la bolnavii care prezintă această anomalie funcțională.

$TL_{CO\ SB}$ apare astfel ca un indice de integritate a structurii parenchimului pulmonar și reflectă mărimea suprafeței de schimb gazos, numărul capilarelor și volumul sanguin capilar pulmonar, iar $TL_{CO\ SS}$, ca un indice de integritate funcțională a aparatului respirator reflectînd distribuția $\dot{V}$, $\dot{Q}$ și a raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ la nivelul plămînului. Scăderea TL_{CO} cu mai mult de 20% din valoarea de referință este considerată patologică.

În condiții patologice TL_{CO} diminuă:

— *prin reducerea supurației de schimb gazos:*

- plămîn mic, rezecții, distrugerea structurii alveolo-capilare (emfizem, fibroză alveolară etc.);
- ocluzia căilor aerifere (atelectazii masive);

- stenoze, obliterări ale vaselor pulmonare;
- tulburări de distribuţie a raporturilor ventilaţie-perfuzie;

— *prin modificarea traseului de difuziune:*

- îngroşarea membranei alveolo-capilare prin acumulare de lichid interstiţial sau ţesut fibros, hiperplazie a pneumocitelor tip II, granulomatoze interstiţiale;
- creşterea distanţei de difuziune intracapilară prin modificarea structurii hematiilor, hemoglobinopatii sau în anemii.

Valoarea normală a TL_{CO} exclude o distrugere importantă a membranei alveolo-capilare şi practic exclude existenţa emfizemului pulmonar difuz. Pe de altă parte, în BPOC, TL_{CO} scăzut poate fi rezultatul sindromului obstructiv (cu distribuţia neuniformă a raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$), dar şi a distrugerii septurilor alveolare. Scăderea TL_{CO} în BPOC trebuie interpretată în corelaţie cu modificările altor parametri funcţionali, ca de exemplu reducerea reculului elastic pulmonar pentru a putea afirma cu probabilitate, în clinică, existenţa emfizemului pulmonar.

În pneumopatiile interstiţiale difuze în care sînt incluse sarcoidoza, azbestoza, berilioza şi alte forme de granulomatoze difuze sau fibroze, TL_{CO} aduce informaţii preţioase asupra modificărilor parenchimatoase. Scăderea suprafeţei de schimb, tulburările de distribuţie a raporturilor ventilaţie-perfuzie şi, într-o oarecare măsură, îngroşarea membranei alveolo-capilare contribuie la scăderea TL_{CO} în aceste boli.

ANALIZA GAZELOR RESPIRATORII ÎN SÎNGELE ARTERIAL ŞI A ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC

Presiunea parţială a O_2 arterial (PaO_2) se măsoară în sîngele total recoltat anaerob (prin puncţie arterială sau din lobulul urechii, după prealabilă dilataţie a capilarelor) cu un microelectrod de platină acoperit cu o membrană de polipropilen, care reacţionează cu O_2; se măsoară curentul electric produs de reducerea electrochimică a O_2.

PaO_2 variază cu vîrsta între 101—78 mm Hg (13,5—10,4 kPa). Scăderea cu mai mult de 10 mm Hg (1,33 kPa) faţă de valoarea corespunzătoare vîrstei este considerată patologică.

Saturaţia cu O_2 a sîngelui arterial (SaO_2) se măsoară fie direct prin metoda spectrofotometrică, fie indirect cu ajutorul unei nomograme dacă se cunoaşte PaO_2 şi pH. Valoarea normală: 95—97%.

Presiunea parţială a CO_2 arterial ($PaCO_2$) se determină cu ajutorul unui electrod de sticlă acoperit cu o membrană de teflon, impermeabil pentru gaze, dar nu şi pentru H^+. Între electrod şi membrană se află o soluţie electrolitică de bicarbonat. Moleculele de CO_2 difuzează prin membrana de teflon şi reacţionează cu apa din electrolit formînd H_2CO_3 care disociază în H^+ şi HCO_3^-. H^+ sînt transferaţi electrodului de sticlă, iar concentraţia lor, care este proporţională cu $PaCO_2$, este măsurată cu ajutorul electrodului de referinţă.

Valorile normale ale $PaCO_2$ sînt cuprinse între 36 şi 45 mm Hg (4,8—6,0 kPa).

pH sanguin se măsoară cu ajutorul unui electrod de sticlă permeabil pentru H^+ şi un electrod de referinţă, ambii electrozi aflaţi într-o soluţie saturată de KCl. Prin intermediul unui electromanometru se măsoară potențialul electric care apare la reacția de transfer a H^+ din eșantionul de sînge la electrodul de sticlă. Valorile normale sînt cuprinse între 7,350—7,420.

Cunoscînd $PaCO_2$ și *p*H cu ajutorul diagramei Astrup-Sigaard-Andersen (reprezentarea grafică a ecuației Henderson-Hasselbach) se determină bicarbonatul standard, bazele tampon și excesul (sau deficitul) de baze, care definesc starea echilibrului acido-bazic.

TESTUL LA EFORT

Explorarea schimburilor gazoase în condiții de exercițiu muscular are importanță deosebită în clinică, pe de o parte pentru că unele anomalii funcționale nu pot fi depistate decît în aceste condiții, iar pe de altă parte, informațiile pe care le procură permit aprecierea stadiului evolutiv al unor boli pulmonare cronice și evaluarea adaptării la efort a bolnavilor cu diverse tulburări clinico-funcționale.

Testul la efort muscular poate fi efectuat prin pedalare pe bicicletă ergometrică sau mers (alergat) pe covor rulant. Puterea efortului efectuat poate fi constantă sau progresiv crescîndă (efort în trepte). În general, se recomandă efectuarea efortului în trepte: la adult, puterea efortului este crescută cu cîte 30 wați din trei în trei minute, pînă cînd apare dispneea, oboseala în membrele inferioare, dureri musculare, articulare sau toracice etc. (metodă recomandată de Comunitatea europeană a cărbunelui și oțelului) sau cu 17 wați la fiecare minut pînă cînd frecvența cardiacă atinge 130 de bătăi/minut (metoda Jones și Campbell); consumul de O_2 atins în acest moment reprezintă consumul maxim de O_2 ($\dot{V}O_2$ mx).

În cursul testului se urmărește starea subiectului testat, ECG și se măsoară: consumul de O_2/minut ($\dot{V}O_2$), eliminarea de CO_2/minut ($\dot{V}CO_2$), ventilația/minut ($\dot{V}_E$), frecvența ventilației (f), volum curent (V_T) și se calculează coeficientul respirator ($\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$), echivalentul ventilator al O_2 ($\dot{V}_E/\dot{V}O_2$), precum și determinarea PaO_2, $PaCO_2$ și *p*H în sîngele capilar arterializat recoltat din lobul urechii.

Evoluția valorilor acestor parametri funcționali la diferite puteri de efort muscular informează asupra capacității de adaptare a respirației la efortul fizic și definesc mărimea deficitului funcțional pulmonar reflectată în valoarea puterii maxime de efort la care schimburile gazoase se fac încă normal.

FOLOSIREA ÎN PRACTICA A EXPLORĂRILOR FUNCȚIONALE PULMONARE

Bolile bronhopulmonare pot fi împărțite în mare, din punctul de vedere al diagnosticului funcțional, în trei mari grupe:

1. Boli ale căilor aerifere, la care se adaugă și emfizemul pulmonar, caracterizate printr-o obstrucție endo- sau exobronșică.

2. Boli ale parenchimului pulmonar, care afectează în principal membrana alveolo-capilară.

3. Boli primare ale vaselor pulmonare.

Fiecăreia din aceste trei grupe îi corespunde un model funcțional propriu, bazat pe caractere morfofiziopatologice și metode tehnice de explorare.

1. În grupa bolilor căilor aerifere și emfizemului, caracterul morfofiziopatologic dominant este obstrucția bronșică, endobronșică (reversibilă sau ireversibilă, din cursul inflamațiilor acute și cronice, bronșite) sau exobronșice din emfizemul pulmonar. Consecința funcțională a obstrucției bronșice este creșterea rezistenței la flux în bronhii, al cărei corolar este creșterea travaliului ventilator necesar învingerii acestei rezistențe.

În sindromul obstructiv, explorările principale pentru diagnosticul funcțional sînt cele ce studiază dinamica fluxului în arborele bronșic, și anume:

— Debitele expiratorii, studiate prin expirograma forțată;

— Rezistența la flux, măsurată prin metoda pletismografiei corporeale.

Modelul funcțional al sindromului obstructiv bronșic se caracterizează prin următoarele modificări funcționale:

— Volumul rezidual și capacitatea reziduală funcțională sînt crescute.

— Capacitatea vitală poate fi normală sau scăzută în cazul unei creșteri importante a volumului rezidual.

— VEMS și raportul VEMS/CV sînt scăzute.

— Rezistența la flux în căile aerifere este crescută.

— Debitele expiratorii instantanee maxime pe tot volumul capacității vitale sînt reduse.

O indicație cu privire la natura endo-sau exobronșică a obstrucției poate fi uneori obținută în cazurile clinic patente din comportarea reciprocă a VEMS, rezistenței bronșice și a capacității reziduale funcționale. O obstrucție exobronșică este caracterizată printr-un VEMS foarte scăzut, care contrastează cu o rezistență bronșică normală sau numai puțin crescută, iar capacitatea reziduală funcțională este, în comparație cu rezistența bronșică, mult crescută. Într-o obstrucție endobronșică, VEMS este mult scăzut și rezistența bronșică este mult crescută, iar creșterea capacității reziduale funcționale este, în general, corespunzătoare cu aceea a rezistenței la flux.

Dacă în laboratorul de explorări funcționale respiratorii pletismografia corporeală este cea mai exactă și completă metodă, pentru practica uzuală determinarea VEMS este în cazurile clinic patente suficientă. Tot pentru practică este utilă și determinarea curbei flux-volum. Trebuie menționat însă că — datorită intricării bronșitei cronice distale cu emfizemul pulmonar — discriminarea celor două afecțiuni nu este posibilă decît într-un mic număr de cazuri.

Toate determinările menționate pun în evidență numai modificări obstructive bronșice avansate și nu pe cele discrete ale bronhiilor mici *(small airways)* așa cum au loc, de exemplu, în stadiile incipiente ale bronșitei cronice. De fapt ramificațiile bronșice cu lumenul sub 2 mm participă numai cu 10% la rezistența totală a căilor aerifere. Aceasta explică de ce chiar o creștere importantă a rezistenței din segmentul *„small air-*

Tabelul 1

Testele funcționale pulmonare în sindromul restrictiv și sindromul obstructiv (a: SO distal discret, b: SO patent)

Volumele pulmonare	Sindrom restrictiv	Sindrom obstructiv	
		a	b
1	2	3	4
CV	↓	→	↓
VR	↓→	↑	↑→
CPT	↓	→	↑→
CRF	↓→	↑	↑→
Mecanica pulmonară C_{ST}	↓→	→	→↑
Pimx	↑→	→	→↓
Pimx/CPT	↑→	→	→↓
P_{ST}%CPT	↑→	→	→↓
„h“	↑→	→	↓
Dsp	↓→	→	→↑
Cdin	↓	↓	↓
C_{ST}/Cdin	→	↑	↑
Raw	→↑	→	↑
Rp	→↑	→	↑
SGaw	→	→	↓
Rperif	→	↑	↑
WP	↑→	→	↑
WPel	↑→	→	↑
WPres	→	→	↑
Waw	→	→	↑
Debitele ventilatorii VEMS	↓	→	↓

Tabelul I (continuare)

1	2	3	4
VEMS×100/CV	→	→	↓
VEM 25—75	→	↓	↓
VEM 50—75	→	↓	↓
PEFR	→↓	→	↓
VEmx 50	→	↓	↓
VEmx 25	→	↓	↓
Vmx	↓	→	↓
Distribuția ventilației			
ΔN_2 % l^{-1}	→	↑	↑
Volumul de închidere	→	↑	↑
Capacitatea de închidere	→	↑	↑
Indicele de azot	→	↑	↑
Timpul de mixică He	→	↑	↑
Distribuția raporturilor ventilație/perfuzie			
Vsm fiziologic	→↑	↑	↑
$P(A—a)O_2$	→↑	↑	↑
$P(a—A)CO_2$	→↑	→	↑→
$P(a—A)N_2$	→	↑	↑
Admisia venoasă	→↑	→	→↑
Transferul prin membrana alveolo-capilară			
TL_{CO}	↓→	→	→↓
K_{CO}	↓→	→	→↓
Gazele respiratorii în sîngele arterial			
PaO_2	→↓	→	→↓
SaO_2	→↓	→	→↓
$PaCO_2$	↓→↑	→	→↑
pH	→↑	→	→↓

ways", care începe de la generația 8—10 de bronhii, poate să nu fie descoperită prin pletismografie corporeală. Afectarea acestui teritoriu de bronhii distale poate fi însă pusă în evidență prin măsurarea debitelor expiratorii instantanee maxime, a rezistenței periferice (R periferic), a complianței dependente de frecvență și a distribuției ventilației.

2. Bolile parenchimului pulmonar sînt caracterizate funcțional prin tulburări ventilatorii restrictive.

Diverși factori patogenici: tulburări ale metabolismului surfactantului, cu instabilitate alveolară consecutivă, edem alveolar sau interstițial, infiltrate cu celule mici, granuloame sau fibrozări ale membranei alveolocapilare, precum și creșterea volumului de sînge capilar în staza venoasă pulmonară duc la o rigiditate pulmonară, care se poate aprecia din punct de vedere funcțional din scăderea distensibilității plămînului.

Spre deosebire de sindromul obstructiv bronșic, caracterizat în special prin modificarea parametrilor funcționali dinamici, în sindromul restrictiv prezent în boli extrapulmonare (boli ale cuștii toracice, leziuni ale centrilor respiratori) și în reduceri importante ale parenchimului pulmonar prin retracții pleuropulmonare, atelectazii, rezecții pulmonare, revărsate pleurale, modificările principale privesc parametrii statici. Cel mai simplu parametru este capacitatea vitală, a cărei scădere, în absența unei tulburări obstructive a ventilației, traduce o scădere a volumului pulmonar sau a distensibilității pulmonare. În unele cazuri este prezentă concomitent o scădere a capacității reziduale funcțional și a volumului rezidual.

Evaluarea elasticității pulmonare se realizează prin calcularea complianței statice și a altor parametri pe curba presiune-volum. Modificările testelor funcționale pulmonare în sindromul obstructiv și sindromul restrictiv sînt prezentate în tabelul I.

3. Bolile primare ale vaselor pulmonare sînt relativ rare. Cea mai frecventă, în sensul diagnosticului funcțional, este embolia pulmonară.

În acest grup intră angeitele de hipersensibilizare, arteritele din cursul colagenozelor, granulomatoza Wegener, hipertensiunile pulmonare de cauză medicamentoasă. În toate aceste afecțiuni suspectarea prin date clinice, ECG și radiologice a unei hipertensiuni pulmonare este o indicație pentru cateterismul cavităților cardiace drepte cu măsurarea presiunii arteriale pulmonare. Valori ale presiunii arteriale pulmonare medii care depășesc 20 mm Hg în repaus sau 30 mm Hg la un efort mediu sînt patologice. Cum la persoanele în vîrstă o creștere a presiunii arteriale pulmonare se poate produce pasiv, datorită unei complianțe scăzute a ventriculului stîng, este indicat în asemenea cazuri măsurarea concomitentă a presiunii arteriale și a *„Wedge pressure"*, care informează cu privire la regimul de presiune al atriului stîng (10).

BIBLIOGRAFIE

Bates D. V., Macklem P. T., Christie R. V. — Respiratory function in disease, ed. a II-a, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1971.

Cherniack R. M. — Pulmonary function testing, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1977.

Cotes S. E. — Lung function: Assessment and application in medicine, ed. a II-a, Blackwell Scientific Publishers, Oxford, 1968.

Denolin H., Sadoul P., Orie G. N. — L'exploration fonctionnelle pulmonaire, Flammarion et Cie, Paris, 1964.

Duțu Șt. — Explorarea aparatului respirator. În: Explorarea paraclinică (sub red. I. Teodorescu-Exarcu), Ed. medicală, București, 1969.

Duțu Șt. — Sindromul de obstrucție a căilor aeriene, Ed. medicală, București, 1977.

Duțu Șt., Teodorescu-Exarcu I. — Fiziologia și fiziopatologia respirației, Ed. medicală, București, 1979.

Macklem P. T., Meade J. — The physiological basis of common pulmonary function test, Arch. Environ. Hlth., 1967, 14, 5.

Macklem P. T. — Tests of lung mechanics, New Engl. J. Med., 1975, 292, 339.

Schulz V. — Lungenfunktionsdiagnostik: objektivierung der Atemstörungen, Ther. Woche, 1981, 31, 76—89.

1.5.4. EXPLORAREA BACTERIOLOGICĂ

În afecțiunile pulmonare și ale căilor respiratorii, rolul infecțiilor este deosebit de important, ele fiind determinate de virusuri, a căror incidență este dominantă, de bacterii, micoplasme, rickettsii, chlamidii și fungi. Diagnosticul etiologic, tot atît de necesar în infecțiile respiratorii cît și în cele cu alte localizări, prezintă unele aspecte speciale și dificultăți, care-l fac mai puțin cert și mai dificil de realizat. În primul rînd, diagnosticul etiologic diferențial între infecția virotică, care nu beneficiază de o terapie etiotropă și infecția bacteriană, în care o astfel de terapie este esențială, se realizează greu în activitatea de rutină. Contribuie la aceasta în mare măsură complexitatea tehnicilor de izolare și identificare a virusurilor, microplasmelor și rickettsiilor. Metodele culturilor de țesuturi, anticorpilor fluorescenți și microscopia electronică sînt prea laborioase și cu rezultat prea tardiv pentru a fi utile în diagnosticul de rutină. Și examenele serologice, prin demonstrarea creșterii în timp a titrului de anticorpi specifici, permit confirmarea diagnosticului etiologic, în cele mai multe cazuri numai după ce bolnavul a trecut de faza acută.

În al doilea rînd, diagnosticul etiologic al infecțiilor bacteriene respiratorii, care beneficiază de chimioantibioterapie, nu este ușor de realizat, ca o consecință a caracterelor florei microbiene încriminate. Polimorfismul acestei flore bacteriene și caracterul de germeni condiționat-patogeni, selectați din flora normală — saprofită sau comensală — rezidentă în nazofaringele normal, sînt responsabile de dificultățile și incertitudinea diagnosticului. Ele sînt agravate și de faptul că investigația bacteriologică se efectuează predominant pe spută, produs contaminant cu flora indigenă a nazofaringelui, recoltarea secrețiilor bronșice mai puțin contaminante fiind încă astăzi de utilizare redusă în practica curentă.

Este evident că în cazul infecțiilor respiratorii mixte — virobacteriene —, dificultățile de realizare a diagnosticului etiologic sînt mai mari. Din acest punct de vedere, tuberculoza are o situație specială între afecțiunile infecțioase pulmonare, deoarece prin posibilitățile largi actuale de a pune în evidență și de a realiza corect și cu certitudine diagnosticul ei etiologic, prin punerea în evidență și identificarea bacilului Koch, s-a putut impune necesitatea condiționării administrării chimioterapiei specifice de un astfel de diagnostic.

În acest context general, realizarea investigației bacteriologice în afecțiunile infecțioase respiratorii este o problemă complexă, care impune o cunoaştere aprofundată a caracterelor florei normale rezidente în tractul respirator, a agenţilor etiologici din diferitele afecţiuni, a modului de producere a infecţiei, ca şi a rolului ei în patogenia afecţiunilor pulmonare. Esenţială a fost precizarea faptului că, în timp ce în produsele pulmonare şi bronşice recoltate prin puncţie, flora bacteriană este absentă, plămînul şi tractul respirator inferior normale fiind practic sterile, căile respiratorii superioare normale sînt intens populate de o foarte frecventă şi variată floră saprofită şi comensală. Densitatea ei este foarte mare, de cel puţin 10^6 germeni/ml, cu variaţii între 10^5 germeni/ml în secreţia nazală, 10^7—10^9 germeni/ml în salivă şi 10^7/ml în raclatul gingival şi denfar. S-au izolat pînă în prezent peste 200 de specii bacteriene (1) şi, deşi majoritatea lor sînt aerobe (70%), frecvenţa celor anaerobe poate reprezenta uneori peste 50% din floră, atingînd o densitate de 10^8 germeni/ml. S-au putut identifica 14 genuri bacteriene, dintre care 50% au fost reprezentate de coci grampozitivi, mai ales streptococi. Speciile saprofite mai frecvent izolate au fost streptococul *viridans*, predominant în fargine şi *Staphilococcus epidermidis* predominant în nas. Flora comensală este constituită din specii accidental patogene: streptococi, stafilococi, *Lactobacillus neiserii* şi din specii condiţionat-patogene: *D. pneumoniae, Haemophilus, Staphilococcus aureus, Streptococcus faecalis*, enterobacteriacee, *Moraxela, Pseudomonas* (8). Flora anaerobă are de asemenea caracterul de floră saprofită şi oportunistă, punîndu-se în evidenţă în orofaringe toate speciile incriminate în patologia infecţioasă a tractului respirator, şi anume: *Fusobacterium, Bacteroides, Peptococcus, Peptostreptococcus, Veionella* etc. (1).

Prin studii efectuate la copii (12) s-a precizat că există o mare precocitate în colonizarea nazofaringelui cu flora saprofită şi comensală. Astfel, colonizarea faringelui cu *Haemophilus* începe la copil în primele zile după naştere, fiind prezentă la 1 an la 78% dintre copiii sănătoşi şi la 2 ani, la 98%. În flora nazofaringiană normală a copilului s-au pus în evidenţă *D. pneumoniae*, streptococul hemolitic, stabilococul auriu, *E. coli* şi *Klebsiella.*

Frecvenţa mare a florei bacteriene saprofite şi comensale indigenă în nazofaringe, conţinutul înalt bacterian al ambianţei aeriene şi riscul de infecţie fac cu atît mai surprinzătoare sterilitatea plămînului şi tractului respirator inferior, asigurată printr-un complex de factori locali şi generali de apărare contra infecţiei. În aceste condiţii, producerea infecţiilor pulmonare presupune ca mecanism fie infectarea, printr-un contact masiv exogen sau endogen, cu germeni avînd o mare patogenitate, cum este cazul virusurilor sau al bacilului Koch. Majoritatea infecţiilor pulmonare bacteriene sînt însă determinate de bacteriile comensale oportuniste sau chiar saprofite, existente în flora indigenă a nazofaringelui, care pătrund în tractul respirator inferior şi plămîn, cîştigînd caracterele patogenităţii. Se ştie astăzi că realizarea procesului inflamator la aceste niveluri este determinată nu atît printr-o exacerbare a patogenităţii florei rezidente în nazofaringe, cît prin deprimarea mecanismelor de apărare locală pulmonară şi generală. Sub influenţa unor factori ca: poluarea atmosferică, tutunul, infecţiile virale etc., cu rol cunoscut şi esenţial în patogenia afecţiunilor pulmonare şi bronşice, se produce o scădere a funcţiei bactericide a macrofagului pulmonar, a *clearance*-ului alveolar şi bronşic, ca şi a potențialului imunogen general, favorizînd invadarea tractului respirator inferior și a plămînului de către flora oportunistă și uneori saprofită din nazofaringe. Unul sau mai mulți germeni găsesc astfel condiții propice de multiplicare și, invadînd țesuturile, realizează fie procese inflamatorii acute, ca pneumonia sau bronhopneumonia sau cronice, ca bronșita cronică, bronșiectaziile sau supurațiile pulmonare. Deși infecțiile hematogene joacă un rol necontestat în producerea infecțiilor respiratorii bacteriene, infecția descendentă este preponderentă, iar originea rinofaringiană a florei a fost demonstrată de numeroase studii comparative ale germenilor din secrețiile rinofaringiene și cele bronșice recoltate prin puncție transtraheală. Astfel s-a semnalat întotdeauna prezența speciilor *Haemophilus* și *D. pneumoniae* simultan în cele două tipuri de secreții, iar la ultimul germen tipurile serologice erau identice (11). S-a constatat de asemenea o creștere de la 12% la 36% a *H. influenzae* la purtătorii faringieni de *H. influenzae*, din perioada de acalmie în cea de acutizare a bronșitei cronice (5). În aspiratele bronșice, recoltate prin puncție transtraheală. s-a evidențiat — pe lîngă predominanța *D. pneumoniae* și *H. influenzae* — și prezența de streptococ *viridans* și de neisserii, aceste specii saprofite constituind adeseori flora predominantă (20). Realizarea infecției bronșice într-o stare de deprimare, nu numai a apărării specifice pulmonare, ci și a stării imunologice generale, explică frecvența bacteriemiei în afecțiunile respiratorii. Bacteriemia cu *D. pneumoniae* s-a constatat în 30% dintre cazurile de bronhopneumonie, în 33% fiind prezent în sînge *H. influenzae* (8), demonstrîndu-se astfel importanța hemoculturii în diagnosticul afecțiunilor respiratorii acute.

Se știe astăzi că, cu toate variațiile teritoriale sau sezoniere, în infecțiile acute ale căilor respiratorii predomină etiologia virală, fiind incriminate mai frecvent virusurile gripale și paragripale, adenovirusurile, virusul sincițial respirator. Micoplasmele, mai ales *M. pneumoniae*, s-au demonstrat a fi aproape tot atît de frecvente, observîndu-se mai rar chlamidiile (psittacoza și ornitoza), ca și rickettsiile (febra Q).

În pneumonia primară, pe lîngă etiologia virală, cu micoplasma, chlamidii și rickettsii, etiologia bacteriană este frecvent întîlnită, ea devenind predominantă, dacă nu unică, în cazurile de pneumonie secundară (6). Specia bacteriană cea mai frecvent întîlnită este *D. pneumoniae*, dar sînt prezenți adeseori *Staphilococcus pyogenes* și *Klebsiella pneumoniae* (bacilul Friedländer). Se subliniază raritatea cazurilor de pneumonie primară cu *H. influenzae* la adult, ea fiind însă, ca și pneumonia primară streptococică, mai frecventă la copii. În pneumonia secundară, *H. influenzae* trece pe primul plan ca frecvență și se constată de asemenea creșterea importanței enterobacteriaceelor și a bacilului piocianic.

Infecția bronșică este permanentă și de obicei polimicrobiană în bronșita cronică, boală care evoluează cu faze staționare, întrerupte de puseuri acute. Flora bacteriană este constituită din specii salivare: streptococul *viridans*, streptococii nehemolitici, neisserii, micrococi, *Staphylococcus epidermidis*, corynebacteriile și din specii oportuniste: *H. influenzae*, *D. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Proteus*, levuri (13). Fazele de acutizare, determinate inițial de o infecție virală, se caracterizează însă printr-o intensă proliferare bacteriană, care imprimă caracterele infecțioase puseului inflamator, impunînd chimio- şi antibioterapia. S-a demonstrat însă (16) că în aceste faze acute sînt prezente aceleaşi specii bacteriene ca şi în faza staţionară, diferenţa fiind numai cantitativă. Deosebit de importante sînt diferenţele cantitative la speciile cu cea mai mare implicaţie etiologică, şi anume: *H. influenzae* (creştere de 14—15 ori) şi *D. pneumoniae* (creştere de 30 de ori). Acest fapt are o semnificaţie deosebită pentru investigaţia bacteriologică, impunînd necesitatea examinărilor bacteriologice cantitative în această afecţiune.

Numărul mare al speciilor izolate, în general, în bronşita cronică sau la un moment dat la un bronşitic, este logic să ridice problema rolului patogen al diferitelor specii şi a unor criterii valabile pentru a putea aprecia implicarea etiologică a unui germen. Se apreciază ca mai valoroase în acest sens următoarele criterii (15): izolarea mai frecventă a germenului din sputa purulentă, decît din cea mucoasă, dispariţia lui sub terapia eficace, reapariţia lui odată cu reşuta infecţioasă, ca şi prezenţa anticorpilor specifici. S-a mai adăugat recent şi criteriul cantitativ, exprimat fie ca predominanţă a unui germen în examenele semicantitative, fie ca număr al germenilor (21) în examenele cantitative (96×10^6 bacterii/ml pentru speciile virulente şi 48×10^6 bacterii/ml pentru cele comensale).

Se admite astăzi că *H. influenzae* se plasează pe primul loc ca frecvenţă în etiologia puseurilor acute ale bronşitei cronice (18) (tabelul I), la noi în ţară stabilindu-se o frecvenţă de 80,9% (tabelul II) şi de 83% (5). Al doilea germen ca frecvenţă, *D. pneumoniae,* a fost prezent între 10 şi 73% din cazurile de bronşită cronică (tabelul I), iar la noi în ţară frecvenţa a fost de 53% (tabelul II) şi 55% (5). Între germenii cu incriminare etiologică s-au mai pus în evidenţă cu frecvenţă mai redusă (tabelele I şi II) *E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Serratia, Proteus, Pseudomonas,* stafilococul auriu. Rolul bacililor gramnegativi în determinarea procesului inflamator este discutat şi încă controversat astăzi, deşi izolarea lor a devenit mai frecventă. Argumente în acest sens sînt lipsa de corelare a izolării lor cu purulenţa sputei, cu prezenţa anticorpilor specifici circulanţi şi cu o eficienţă marcată a antibioterapiei. Cei mai mulţi autori promovează părerea că ei reprezintă adesea germeni „de colonizare“ a căilor aeriene inferioare sau o substituire a florei patogene (15). Invazia s-ar produce după dispariţia *H. influenzae* şi a pneumococului, care în anumite condiţii ar avea numai rolul de inductori ai infecţiei (2). La bolnavii internaţi cu insuficienţă respiratorie s-a observat (2) o izolare mai frecventă a stafilococului şi a bacililor gramnegativi, dar şi o creştere importantă a lor după 10 zile de antibioterapie şi de asistenţă ventilatorie cu o piesă bucală (tabelul III) sau de traheostomie cu intubare (tabelul IV). Deşi rolul acestor germeni este discutabil şi nu poate fi uşor demonstrat, el nu poate fi total contestat (21), cu atît mai mult, cu cît se izolează de la bolnavi cu mare deficit imunitar. Ei ar putea interveni prin producţia de penicilinază, care ar proteja *H influenzae* şi *D. pneumoniae* de acţiunea tratamentelor cu penicilină şi a derivaţilor ei (14). Flora anaerobă nu a fost izolată în bronşita cronică (5), sau a fost rar izolată (11), fără a i se găsi o corespondenţă clinică.

Tabelul I

Flora bacteriană bronșică în cursul bronșitei cronice; rezultatele exprimate la % (după G. Mossner și W. Quarz, 1973)

Autorii	*Diplococcus pneumoniae*	*Haemophilus influenzae*	*Staphylococcus aureus*	*Streptococcus pyogenes*	Enterobacterii	*Pseudomonas aeruginosa*	Număr cazuri
Murdoch (1959)	37—55	40—58	4—21	0—2	6—7	—	148
Bucher (1960)	58	78	9	—	2	2	178
Bartmann (1962)	13—74	15—90	—	—	—	—	1 196
May (1963)	44	34	9	—	20	1	274
Denning (1964)	36	60	12	8	12	4	25
Linzenmeier (1964)	11	28	14	—	21	2	100
Gartner (1966)	42	39	16	—	26	—	446

Tabelul II

Frecvența speciilor bacteriene responsabile de exacerbări în BPOC și bronșita cronică (la 100 cazuri) (după Bogdănescu și colab., 1980)

Specia bacteriană	BPOC	Bronșita cronică neobstructivă
Haemophilus	80,9	73
D. pneumoniae	53,3	25
Enterobacteriacee	17,9	38,4
Stafilococ	11,1	28,8
Pseudomonas	3,4	17,3

Tabelul III

Flora bacteriană din spute în cursul episoadelor infecțioase acute ale bronșitelor cronice (asistență ventilatorie cu piesă bucală sau cu mască) (după Bertrand și colab., 1973)

Datele prelevărilor / Germeni	Inițiale	Din a 2-a în a 10-a zi de antibioterapie	După aceasta
Pneumococ	3	—	—
Stafilococ	3	9	—
Streptococ	4	4	—
Neisseria	2	2	—
Proteus	2	15	1
Escherichia coli	2	3	—
Klebsiella pneumoniae	—	11	5
Alte enterobacterii	2	4	—
B. piocianic	1	5	1
Candida	1	4	—
	20	57	7

Tabelul IV

Flora bacteriană a secrețiilor bronșice în cursul decompensărilor respiratorii grave ale bronșitelor cronice (bolnavi cu traheotomie sau intubație-ventilație endotraheală — 100 cazuri) (după Bertrand și colab., 1973)

Datele prelevărilor Germeni	Inițiale	În a 2-a, în a 10-a zi de antibioterapie	După aceasta
Pneumococ	6	3	1
Stafilococ	5	25	11
Streptococ	4	9	6
Alți coci	7	1	—
Proteus	8	22	9
E. coli	3	6	1
Klebsiella	3	10	1
Alte enterobacterii	2	6	3
Piocianic	4	22	11
Moraxella	—	2	—
Candida	4	2	1

Studiul florei bacteriene din secrețiile obținute prin puncție transtraheală (17) a pus în evidență frecvența cazurilor (61,3%) de bronșită în care un singur germen are o implicare etiologică, urmînd asocierea de doi germeni — *H. influenzae* și *D. pneumoniae* — sînt cele două specii prezente predominant în monofloră, ca și în asociații. Aceleași aspecte au fost precizate și în țara noastră pe examene ale sputei (4). Mecanismul prin care din flora mixtă cu mai mulți germeni potențial patogeni, unul sau doi devin patogeni în stadiile acute ale bronșitei cronice, nu este încă bine precizat. S-ar părea că se realizează o selecție sub acțiunea unuia dintre factorii etiologici ai bronșitei, așa cum s-a demonstrat experimental cu tulpini de *Proteus* sub acțiunea depresivă a etanolului asupra macrofagelor alveolare la șoarece (10).

În bronșiectazie, flora bacteriană este asemănătoare cu cea din bronșita cronică, *Haemophilus influenzae* și *D. pneumoniae* fiind mai frecvent agenții puseului acut, iar flora mixtă cu bacili gramnegativi stafilococ și anaerobi, mai ales *Fusobacterium* și *Bacteroides* reprezentînd habitanții obișnuiți ai cavităților bronșiectatice (9).

În abcesul pulmonar, flora bacteriană este de asemenea mixtă, agenții etiologici putînd fi *Klebsiella pneumoniae*, stafilococul, streptococul hemolitic, *E. coli* și alte enterobacteriacee, ca și flora anaerobă, care poate fi adeseori foarte frecventă (50%), prezente fiind următoarele specii: *Fusobacterium nucleatum*, *B. melaninogenicus*, *Peptostreptococcus*, *B. fragilis*, streptococii microaerofili (9).

La subiecții cu imunosupresie flora este de asemenea polimicrobiană, dar lipsa reactivității creează posibilitatea ca și flora saprofită să devină patogenă. De asemenea, în pneumonia nosocomială sînt prezenți ca agenți etiologici germenii care determină infecțiile intraspitalicești, caracterizate prin polirezistență la chimioantibiotice.

Infecțiile hematogene ale plămînului sînt determinate de stafilococi penicilazoproductivi, de stafilococul auriu coagulazopozitiv, de streptococi din grupa A, enterococi și streptococul *viridans*, de enterobacteriacee, dintre care cel mai frecvent este *E. coli*, apoi *Klebsiella, Aerobacter, Serratia, Proteus* și *Pseudomonas*. Dovada infecției hematogene este dată de hemocultură, care confirmă etiologia alături de rezultatele examenului sputei.

Dacă cunoștințele actuale asupra rolului etiologic și frecvenței diferitelor specii bacteriene în determinarea infecțiilor respiratorii sînt, așa cum am văzut, destul de avansate, aprofundarea cunoașterii tipurilor, mai ales a tipurilor serologice este încă un deziderat. A fost mai bine studiată sensibilitatea lor la chimioterapice și antibiotice. Se știe astfel că *Haemophilus* și *D. pneumoniae*, cele două specii bacteriene care domină ca frecvență etiologia infecțiilor bacteriene pulmonare, au o sensibilitate „largă" și „intensă" (2) la antibioticele cu spectru larg, confirmată și la tulpinile izolate la noi în țară (4). Acest fapt dă posibilitatea de a alege în terapie fără antibiogramă un antibiotic, bactericid sau bacteriostatic, care în doze suficient de ridicate poate fi scurt și eficace în cel puțin 85% din cazuri. Se impune a menționa că date recente din literatură menționează apariția unor tulpini rare de *D. pneumoniae* rezistente la penicilină sau cu polirezistență la alte antibiotice (8), ca și a unor tulpini de *H. influenzae* rezistente la ampicilină.

În schimb, sensibilitatea la antibiotice și chimioterapice a stafilococului și bacililor gramnegativi s-a putut caracteriza ca „restrînsă" la puține antibiotice și, mai puțin netă, CMI fiind situată între 2 γ și 10 γ/ml (2), ceea ce impune alegerea pentru terapie a antibioticelor bactericide, administrate prelungit. Cum sensibilitatea acestor specii bacteriene este variabilă de la tulpină la tulpină, testarea sensibilității la antibiotice pe germen izolat devine obligatorie pentru administrarea chimioterapiei.

În ceea ce privește bacteriile anaerobe, majoritatea speciilor izolate sînt sensibile la penicilină, cu excepția speciei *Bacteroides fragilis*, prezentă în unele afecțiuni pulmonare cu o frecvență de 10—20% (9), care este rezistentă la penicilină și sensibilă la cloramfenicol.

În toate afecțiunile acute, subacute și cronice respiratorii se impune întotdeauna un diagnostic diferențial cu tuberculoza, pentru a evita erorile de diagnostic. Se știe că bacilul tuberculozei, cu cele 3 specii — *M. tuberculosis* (tipul uman), *M. bovis* (tipul bovin) și *M. Africanum* (tipul intermediar) — reprezintă agentul etiologic al tuberculozei și punerea în evidență a lui prin examen microscopic și cultură stabilește diagnosticul de certitudine. Necesitatea identificării corecte a acestui germen în diagnosticul curent este obligatorie pentru a evita erorile. Acestea sînt posibile și sînt determinate, în cazul examenului microscopic, fie de deficiențe tehnice, fie de prezența unor alți germeni acidoalcoolorezistenți (*Nocardia*, micobacterii atipice). Izolarea bacilului Koch prin cultură, fără o diferențiere corectă a bacilului tuberculozei de alte micobacterii, prin teste cum sînt caracterele morfologice macroscopice și microscopice ale coloniilor, testul niacinei, testul inactivării catalazei la 68°C, viteza de creștere a tulpinii, poate determina importante erori de diagnostic, cu micobacteriile atipice (tabelul V).

Tabelul V

Teste de diferențiere ale speciilor din genul Mycobacterium
(Kubica)

Specia	Teste de diferențiere			
	Rata de creștere	Pigmentarea	Niacina	Catalaza la 68°C
M. tuberculosis	lentă	fără	+	negativă
M. bovis	„	„	negativă	„
M. bovis BCG	„	„	variabilă	„
M. kansasii	„	fotocromogenă	negativă	pozitivă
M. avium	„	fără	„	„
M. scrophulaceum	„	scotocromogenă	„	„
M. simiae	„	fotocromogenă	„	„
M. marinum	„	„	variabilă	variabilă
M. xenopi	„	variabilă	„	pozitivă
M. terrae	„	fără	negativă	„
M. gordonae	„	scotocromogenă	„	„
M. gastri	„	fără	„	negativă
M. fortuitum	rapidă	„	„	pozitivă
M. chelonei	„	„	„	„
M. flavescens	„	scotocromogenă	„	„
Alte specii cu creștere rapidă	„	variabilă	„	„

Micobacterioza pulmonară devine mai frecventă odată cu scăderea tuberculozei. Ea este determinată de unele specii de micobacterii atipice, mai frecvent *M. kansasii, M. avium, M. scrophulaceum, M. marinum, M. interacelulare, M. fortuitum* și altele. Micobacteriile atipice sînt germeni oportuniști, larg răspîndiți în mediul ambiant, prezentînd importante variații teritoriale. Sînt prezente adeseori în produsele patologice (urină, spută etc.), ca o consecință fie a unei contaminări externe, fie prin eliminarea lor din tractul urogenital sau respirator, unde sînt prezenți ca germeni comensali. Izolarea lor din produsele patologice nu indică infecția umană și nici boala cunoscută sub numele de micobacterioză, decît atunci cînd examenele de laborator infirmă tuberculoza și prin repetarea izolării aceleiași specii se stabilește legătura etiologică. Posibilitatea de izolare a acestor germeni din produsele patologice are însă o importanță deosebită, deoarece poate determina — în cadrul unui diagnostic incorect — erori în diagnosticul tuberculozei.

Diagnosticul microbiologic în infecțiile respiratorii virale, micoplasmice, rickettsiene sau cu chlamidii are în practică o valoare redusă din cauza tardivității rezultatelor, atît în cazul tehnicilor de cultivare, cît și al diagnosticului serologic. Diagnosticul infecțiilor virale se poate efectua prin culturi celulare sau pe ouă embrionate, din tampoane faringiene, din aspiratul nazal sau exsudatul pleural. Imunofluorescența directă din aspiratul nazal permite un diagnostic prezumtiv. Diagnosticul serologic se efectuează pe seruri perechi, primul recoltat în primele zile de boală și al doilea în a 10-a — a 15-a zi, prin reacția de fixare a complementului sau testul de hemaglutinare. Este semnificativă o creștere de cel puțin 4 ori a titrului de anticorpi.

Diagnosticul afecțiunilor cu *Mycoplasma pneumoniae* necesită izolarea din exsudat faringian, spută sau exsudate pleurale, pe medii artificiale speciale. Este întotdeauna necesară identificarea tulpinii izolate, pentru a diferenția *M. pneumoniae*, singura cu rol cert patogen, de speciile comensale din spută. Diagnosticul serologic este valoros și se poate realiza prin reacții de hemaglutinare (titruri de cel puțin 1/256—1/512), aglutinare la rece (titruri de 1/64—1/128) sau de fixare a complementului, fiind necesară o creștere de 4 ori a titrului între a 2-a și a 4-a săptămînă.

Precizarea diagnosticului în ornitoză și febra Q se realizează tot prin diagnosticul serologic, prin creșterea de cel puțin 4 ori a titrului în 7—14 zile.

Diagnosticul bacteriologic în pneumoniile și bronhopneumoniile bacteriene este de o mare importanță (7), deoarece permite diagnosticul diferențial cu pneumoniile nebacteriene, mai ales virale, care nu necesită, sau în care este chiar contraindicată, antibioterapia. El asigură totodată orientarea corectă a antibioterapiei în aceste afecțiuni, prin precizarea agentului etiologic și a sensibilității lui. Examenul bacteriologic se efectuează mai ales din spută, exsudate pleurale și sînge periferic, în același mod ca și în infecțiile respiratorii cronice. Spre deosebire de acestea, implicarea etiologică a germenilor este mai ușoară, deoarece *D. pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* sau ceilalți agenți etiologici reprezintă flora unică sau net predominantă în produs. Totuși, nici în aceste afecțiuni nu se poate excepta criteriul cantitativ pentru precizarea etiologiei, existînd frecvente cazuri în care diagnosticul este dificil și incert, în complexul florei polimorfe din spută. Izolarea germenilor din exsudate pleurale, incluzînd posibilitatea contaminării cu flora comensală, are o valoare deosebită, ca și hemocultura (pozitivă în 30% din cazuri) pentru certitudinea diagnosticului.

Diagnosticul bacteriologic în infecțiile respiratorii cronice (bronșita cronică, BPOC, bronșiectazie, abces pulmonar etc.). Deși realizarea practică a investigației bacteriologice în aceste afecțiuni este dificilă, și nu întotdeauna cu rezultate certe, din cauza aspectelor complexe ale florei bacteriene discutate anterior, ea este foarte necesară și nu poate lipsi din complexul de elemente care asigură un diagnostic și o terapie corectă. Se explică astfel efortul făcut pentru rezolvarea dificultăților în acest domeniu. Astfel, s-a încercat să se găsească modalități de recoltare a secreției bronșice necontaminate, de la nivelul tractului respirator inferior, prin puncție transtraheală și cu fibrobronhoscopul protejat. Rezultatele obținute nu au fost mulțumitoare, din cauza valorii relative a acestor metode, care nu elimină complet contaminarea și pot introduce în produse substanțe (formolul, anestezicele) care alterează viabilitatea unor germeni, ca *H. influenzae*, *D. pneumoniae* și chiar a bacilului tuberculozei. În aceste condiții se explică de ce se optează astăzi pentru utilizarea sputei, cu obligativitatea de a reduce flora de contaminare orofaringiană prin utilizarea strictă a expectorației purulente proaspete, înainte de administrarea terapiei cu antibiotice, ca și prin spălarea ei.

Examenul de triere a sputelor se efectuează prin examenul macroscopic al purulenței, cu valoare relativă din cauza „purulențelor false“ (cu polinucleare eozinofile în astmul bronșic), completat obligator cu examenul microscopic. Se admite ca limită pentru un produs acceptabil o densitate a celulelor epiteliale bucale sub *10*, pe un cîmp microscopic, examinat cu obiectivul x 10 și predominanța polinuclearelor neutrofile. Efectuarea examenelor bacteriologice numai pe spute care îndeplinesc aceste criterii au ameliorat mult rezultatele obținute (19).

Spălarea sputei de 3 ori cu apă distilată, după fragmentarea ei, deși nu realizează o îndepărtare totală a florei de contaminare orofaringiană, o reduce la un nivel care devine neglijabil, în examenele semicantitative și cantitative. Rezultatele obținute prin examinările sputei spălate s-au apropiat de cele obținute cu aspiratul prin puncție transtraheală și se admite că spălarea determină o reducere cu 50% a speciilor salivare și a bacililor gramnegativi, permițînd o creștere de 2,5 ori a izolării *H. influenzae.*

S-a demonstrat că efectuarea examenelor bacteriologice după mai multe ore de la recoltarea sputei determină scăderea numărului, pînă la dispariție a germenilor patogeni, mai ales *H. influenzae* și *D. pneumoniae,* cu creșterea ponderii florei saprofite și comensale. S-a precizat că durata maximă pînă la prelucrarea sputei nu poate depăși 5—6 ore, durata optimă fiind de 1—2 ore (23).

Ca în toate infecțiile bacteriene, succesul examenului bacteriologic în infecțiile respiratorii este condiționat de efectuarea prelevării produselor înainte de administrarea antibioterapiei sau după o pauză, apreciată a fi de 3 săptămîni.

Pentru a putea cultiva *D. pneumoniae* și *H. influenzae*, germeni cu dezvoltare dificilă (factori de creștere, atmosferă de CO_2 etc.) și pentru a nu favoriza multiplicarea florei saprofite, ca și invadarea mediilor de către germenii mobili, s-au utilizat culturile semicantitative sau cantitative pe medii solide (agar sînge) și chiar pe medii selective.

Examenul bacteriologic propriu-zis constă în efectuarea de examene microscopice citobacteriologice, culturi semicantitative sau cantitative cu izolarea, identificarea și testarea sensibilității la chimioantibiotice a germenilor apreciați a avea incriminare etiologică. El se poate efectua după schema a cărei aplicare a dat rezultate satisfăcătoare în experiența noastră (tabelul VI), utilizînd metodele standardizate (24).

Examenul microscopic are o importanță deosebită, mărită prin posibilitatea obținerii rapide a unor indicații, asupra caracterelor florei și germenilor predominanți. În cazuri cu evidență predominantă a unui germen cunoscut cu rol patogen — *D. pneumoniae, H. influenzae, Klebsiella pneumoniae* — examenul microscopic poate orienta diagnosticul și administrarea terapiei, mai ales în cazurile în care clinic aceasta este urgentă.

Însămînțările pe medii și izolarea germenilor sînt de asemenea necesare pentru precizarea germenilor cu rol patogen și mai ales pentru efectuarea antibiogramei, obligatorie în cazul stafilococului, enterobacteriaceelor, bacilului piocianic, ca și în cazurile de eșec a unor infecții cu *H. influenzae* și *D. pneumoniae.*

Tabelul VI

Schema investigației bacteriologice standardizate a sputei în infecțiile bacteriene respiratorii cu germeni aerobi

---

1. Recoltarea sputei matinale (sau a secreției bronșice prin puncție transtraheală sau fibrobronhoscop protejat), anterior administrării antibioterapiei. Transportul ei cît mai urgent la laborator și prelucrarea în 1—3 ore (maximum 5 ore).

2. Examinarea purulenței sputei macroscopic și prin examen microscopic al preparatului proaspăt (sub 10 celule epiteliale plate bucale pe 1 cîmp microscopic la examenul cu obiectivul×10) și eliminarea, cu avizarea clinicii, a produselor necorespunzătoare.
3. Spălarea sputei cu apă distilată.

4. Efectuarea de 6 frotiuri care se vor colora Gram, Giemsa și Ziehl-Neelsen, pentru examenul microscopic citobacteriologic. Rezultatele se vor exprima semicantitativ.

5. Efectuarea de însămînțări semicantitative (eventual cantitative) pe următoarele medii:
   agar—sînge (obligator)
   agar—chocolat cu bacitracină (facultativ dar foarte indicat)
   Mac Conkey (facultativ)
   Chapman (facultativ)
   Sabouraud (facultativ).

6. Izolarea tulpinilor cu probabilitate de încriminare etiologică (creștere predominantă, concordantă cu purulența și flora predominantă la examenul microscopic), identificarea lor prin testele cunoscute.

7. Testarea sensibilității la chimioantibiotice prin tehnici standardizate a stafilococului, enterobacteriaceelor, bacilului piocianic incriminați etiologic. Nu se testează *D. pneumoniae* și *H. influenzae* decît în cazurile de eșec terapeutic.

Problema esențială a diagnosticului bacteriologic în infecțiile respiratorii bacteriene este aceea de a preciza, într-o floră polimicrobiană, germenele etiologic implicat. Ea se poate rezolva coroborînd rezultatele examenelor efectuate după schema propusă (tabelul VI) și pe baza unor criterii (3) care confirmă realitatea procesului inflamator și flora preponderentă (tabelul VII). Rezultatele diagnosticului bacteriologic vor fi confirmate ulterior prin diagnosticul serologic și eficiența terapeutică.

Tabelul VII

Criterii de încriminare etiologică a florei bacteriene din spută

(V. Bogdănescu și colab., 1975—1976)

---

1. Purulența sputei macroscopică și microscopică, cu predominanța polinuclearelor neutrofile (proces inflamator).

2. Floră bogată la examenul microscopic al frotiului colorat Gram, cu predominanța a 1 sau 2 germeni (condiționat patogeni). Prezența germenilor intracelular în neutrofile și celule bronșice.

3. Creșterea abundentă, cu predominanța a 1 sau 2 germeni, în culturi.

4. Concordanța între rezultatele examenului microscopic și culturile bacteriene.

Alte criterii: izolarea germenului din hemocultură, prezența anticorpilor specifici circulanți, răspunsul terapeutic la chimioantibiotice cu acțiune asupra germenului în cauză și apariția lui în caz de reșută.

DIAGNOSTICUL FLOREI ANAEROBE ÎN INFECȚIILE RESPIRATORII

Nu este o problemă ușoară și nu beneficiază astăzi nici de o aprofundare a cunoașterii germenilor și nici de o standardizare a metodelor, deși numai examenele bacteriologice dau certitudinea diagnosticului în afecțiunile cu această etiologie.

Sputa nu este un produs bun pentru diagnosticul infecției anaerobe, din cauza contaminării mari orofaringiene. Utilitatea diagnosticului crește și prin faptul că în 10—20$^0/_0$ din cazuri infecția anaerobă este determinată de *Bacteroides fragilis*, germen rezistent la penicilină.

Deși suspiciunea clinică a unei infecții anaerobe poate fi mare, diagnosticul cert este precizat numai de laborator. Cu atît mai mult cu cît infecția pulmonară cu anaerobi, indicată și de mirosul fetid al sputei, poate fi prezentă și în lipsa fetidității, deoarece unii germeni anaerobi nu fac produși finali ai metabolismului responsabil pentru acest tip de miros. Sputa este mai puțin potrivită pentru diagnostic, din cauza numărului mare de specii anaerobe saprofite în flora normală orofaringiană și din această cauză se va recurge, de preferință, la puncția transtraheală și la aspiratul prin fibrobronhoscop. Recoltarea produselor și transportul la laborator se efectuează în condiții de anaerobioză cu o seringă din care s-au eliminat bulele de aer sau în tuburi cu substanțe oxidoreductoare. Durata transportului nu va depăși 20—30 de minute și produsele nu vor fi păstrate la rece. Examenul bacteriologic constă din bacterioscopie directă și din culturi efectuate prin metode cantitative pe medii lichide (bulion VF regenerat și cu ulei de parafină) și solide (geloza sînge Martin cu kanamicină sau plăci Willis sau Nagler) cu substanțe oxidoreductoare. Pentru precizarea diagnosticului de infecție cu anaerobi au o importanță deosebită identificarea corectă a speciei anaerobe izolate, ca și interpretarea cantitativă a rezultatelor culturilor, ce vor permite — ca și la flora aerobă —, indicarea rolului patogen al unor germeni cu patogenitate condiționată, cum sînt și speciile anaerobe responsabile de infecțiile respiratorii.

DIAGNOSTICUL BACTERIOLOGIC AL TUBERCULOZEI

Se efectuează prin examen microscopic și culturi, urmate de identificarea tulpinilor izolate și antibiogramă la tuberculostatice, cu tehnici care sînt standardizate (24).

Recoltarea corectă a produselor patologice, de importanță deosebită pentru diagnosticarea b. Koch se realizează prin colectarea în 3 zile succesive a expectorației eliminate spontan (sputa), sau a expectorației obținute prin metode de provocare, preferabil prin aerosoli calzi cu soluție hiperclorurată 9$^0/_0$ sau prin spălătură bronșică, tubaj gastric, aspirat bronșic.

Frotiurile pentru examenul microscopic se realizează din particulele purulente din spută (examenul direct) sau din sedimentul obținut prin centrifugarea sputei omogenizate (examenul cu omogenizare și centrifugare). Frotiurile se colorează prin metoda Ziehl-Neelsen clasică. În microscopia cu fluorescență se utilizează colorația cu suramină-rhodamină. În exprimarea rezultatelor examenului microscopic nu este suficient să se ateste prezenţa bacililor acido-alcoolorezistenţi (nu a bacilului Koch), fiind necesară indicarea numărului de bacili la 100 de cîmpuri microscopice.

Cultura bacilului Koch se efectuează pe mediul Löwenstein-Jensen, după o prealabilă tratare a produsului cu hidroxid de sodiu 4%, urmată de centrifugare (metoda cu centrifugare) sau fără (metoda cu picătura). Culturile sînt incubate şi examinate timp de 2 luni, diagnosticul de cultură pozitivă necesitînd identificarea tulpinii prin utilizarea testelor care diferenţiază b. Koch de alte micobacterii. Rezultatele se exprimă cantitativ (număr de colonii/tub).

Antibiograma b. Koch se efectuează pe mediul Löwenstein-Jensen cu tuberculostatice incluse înainte de coagulare. De mare importanţă este testarea sensibilităţii la Izoniazidă, Streptomicină şi Rifampicină. În cazuri cronice cu bilanţ terapeutic bogat se efectuează şi antibiograma la Pirazinamidă, Etambutol. Cicloserină, Kanamicină şi Etionamidă.

BIBLIOGRAFIE

1. **Bartlett J. G., Feingold S. N.** — Anaerobic infections of the lung and pleural space, Amer. Rev. resp. Dis., 1974, **110,** 56—77.
2. **Bertrand A., Des Paux E., Milane J.** — Traitement antibiotique de l'infection bronchique au cours des bronchites chroniques, Poumon, coeur, 1973, **24,** 4, 447.
3. **Bogdănescu Viorica, Bercea O.** şi colab. — Standardizarea investigaţiei bacteriologice de diagnostic şi control a eficienţei chimioterapiei în pneumopatiile cronice nespecifice. Temă de plan-cercetare. Institutul de ftiziologie, Bucureşti, 1975—1976.
4. **Bogdănescu Viorica, Diaconescu Cornelia, Morgenstern H.** şi colab. — Studiul frecvenţei şi caracterelor florei bacteriene în bronhopneumopatia obstructivă bronşică (BPOC) la populaţia din cîteva teritorii, Probl. tuberc. (Buc.), 1980, **16,** 257—289.
5. **Burcoveanu Constanţa** — Contribuţii la studiul florei bacteriene din bronşita cronică. Teză de doctorat, I.M.F., Iaşi, 1973.
6. **Căruntu Fl., Căruntu Veronica** — Vademecum de boli infecţioase, Ed. medicală, Bucureşti, 1979.
7. **Cole B. R.** — Essentials of respiratory disease, J. B. Lippincott Co., 1972.
8. **Duca Eugenia, Duca M.** — Microbiologie medicală, Ed. medicală, Bucureşti, 1979.
9. **Fishman A. A.** — Pulmonary diseases and disorders, Mc.Graw-Hill Book Co., 1977.
10. **Green H. Z., Green M. G.** — Differential suppression of pulmonary antibacterial activity as the mechanism of selection of a pathogen in mixed bacterial infection of the lung, Amer. Rev. resp. Dis., 1968. **98,** 819.
11. **Haas H., Morris F. S., Santago S., Kilbourn P., Kin I.** — Bacterial flora of the respiratory tract in chronic bronchitis. Comparison of transtracheal, fiber-bronchoscopic and oropharyngeal sampling methods, Amer. Rev. resp. Dis., 1977, **116,** 1—41.
12. **Kilian M., Keine-Jensen J., Bülow P.** — Haemophilus in the upper respiratory tract of children, Acta Path. Microbiol. Scand., 1972, **80,** 571—578.
13. **Le Lirzin M., Chambreuil G., Delalande A., Cottin J., Charbonelle B.** — Analyse quantitative de la flore bactérienne des crachats en routine hospitalière, Rev. franç. Mal. resp., 1976, 4, 379.
14. **Maddok S. L., May S. R.** — Indirect pathogenity of penicillinase producing enterobacteria in chronic bronchial infections, Lancet, 1969, 1, 793.
15. **May S. R.** — Caractéristiques bactériologiques des infections bronchitiques chroniques, Poumon coeur, 1973, 4, 24, 425.

16. **Medici T., Chodosh S.** — Sputum cell dynamics in bacterial exacerbations of chronic bronchial disease, Arch. intern. Med., 1972, **129**, 597.
17. **Melletier J., Browaes S.** — Examen de la flore bactérienne des sécrétions trachéo-bronchiques prélevées par ponction trachéale transcutanée dans les bronchites chroniques, J. franç. Méd. Chir. thor., 1967, **21**, 27.
18. **Mossner G., Quarz W.** — Grundlagen für die Therapie bakterieller bronchopulmonarer Erkrankungen, Infektion, 1973, 1, 3—11.
19. **Murray R. P., Washington A. J.** — Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. Mayo Clin. Proc., 1975, **50**, 339.
20. **Videanu D., Blanchard J. C., Sebald M.** — Flore buco-dentaire. Sensibilité aux antibiotiques et intérêt de l'association spiramycine-métronidasole, Ann. microbiol. Inst. Pasteur, 1973, **124**, 505.
21. **Voisin C.** — Rôle des infections, Colloques sur la bronchite chronique, Rev. tuberc., 1970, **34**, 5, 723.
22. **Vergez P., Riou S. Y.** — Étude de la flore bactérienne isolée des produits de l'expectoration dans les infections chroniques des bronches, Ann. Inst. Pasteur, 1972, **123**, 201—222.
23. * * * — Minimal Program für bakteriologische Untersuchungen bei nicht tuberkulösen Lungen und bronchial Erkrankungen, Ztschr. Lungesk., 1968, 400.
24. * * * — Metode de laborator. Ministerul Sănătății și Academia de Științe medicale, vol. II, Ed. medicală, București, 1977.

1.5.5. EXPLORAREA MORFOLOGICĂ

Posibilitățile de investigație morfologică ale aparatului respirator sînt multiple, iar patologia acestuia oferă nu rareori ocazii de corelare a mai multor examene morfologice, întărind valoarea și contribuția acestora la diagnostic. Se folosesc *metode citologice* pe produse de expectorație, de aspirație bronșică, de brosaj prin fibrobronhoscop, pe lichidele pleurale, pe cele obținute prin spălătură bronhopulmonară etc. *Metodele histopatologice* se adresează produselor obținute prin biopsie bronșică și transbronșică, pleurală și pulmonară *(a minima)*, celor recoltate din limfoganglioni sau în cursul intervențiilor chirurgicale (biopsia intraoperatorie, extemporanee), precum și piesele de rezecție chirurgicală și materialelor necroptice. *Microscopia electronică* poate aduce completări de valoare, indicații de certitudine, în analiza biopsiilor pulmonare, bronșice, pleurale.

Metodele de prelucrare a produselor, în toate aceste cazuri, sînt de competența laboratorului de specialitate. Clinicianului îi revine sarcina recoltărilor adecvate și a trimiterii prompte a produselor la laboratorul de specialitate.

EXPLORAREA CITOLOGICĂ

1. **Investigația citologică a expectoratelor,** recoltate direct într-un fixator adecvat pentru citologie (subtrimetanol Eskenasy, Carnoy, susa etc.) și prelucrate prin includere în parafină, aduce date importante privitoare la compoziția celulară și necelulară a produsului — mucus, granulocite (fig. 1.5.5.1), macrofage (fig. 1.5.5.2), celule epiteliale — și în special la prezența celulelor transformate malign.

Dacă în cazul reacțiilor inflamatorii acute bronșice și parenchimatoase, investigația evidențiază un mare număr de granulocite intacte și alterate într-o masă de mucus cu fluiditate diferită, pînă la formarea

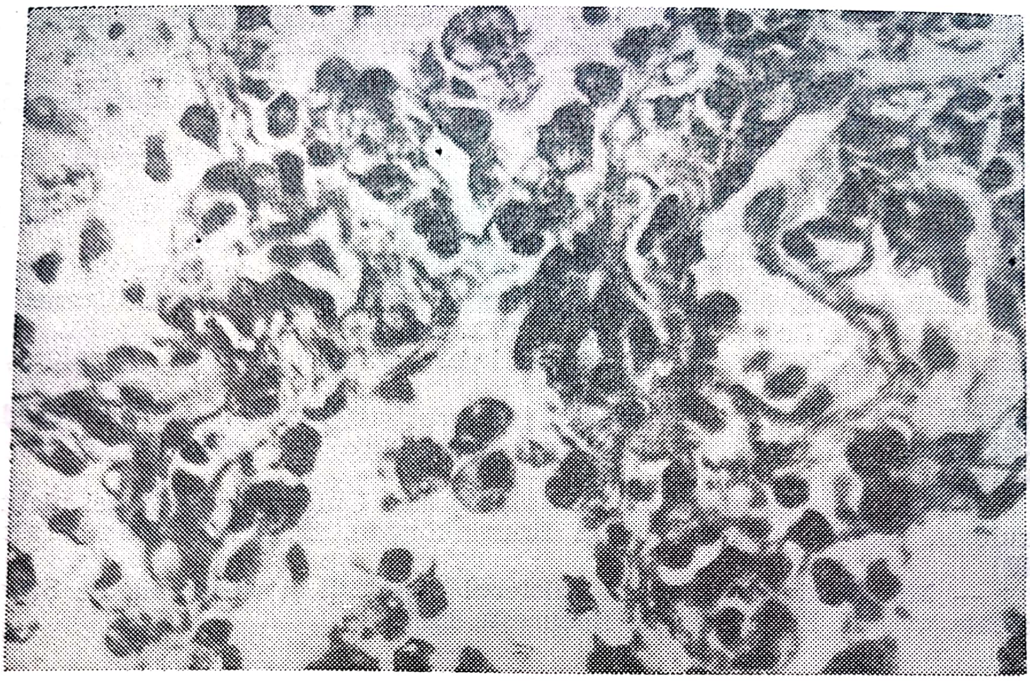


Fig. 1.5.5.1. — Mase granulocitare în spută.

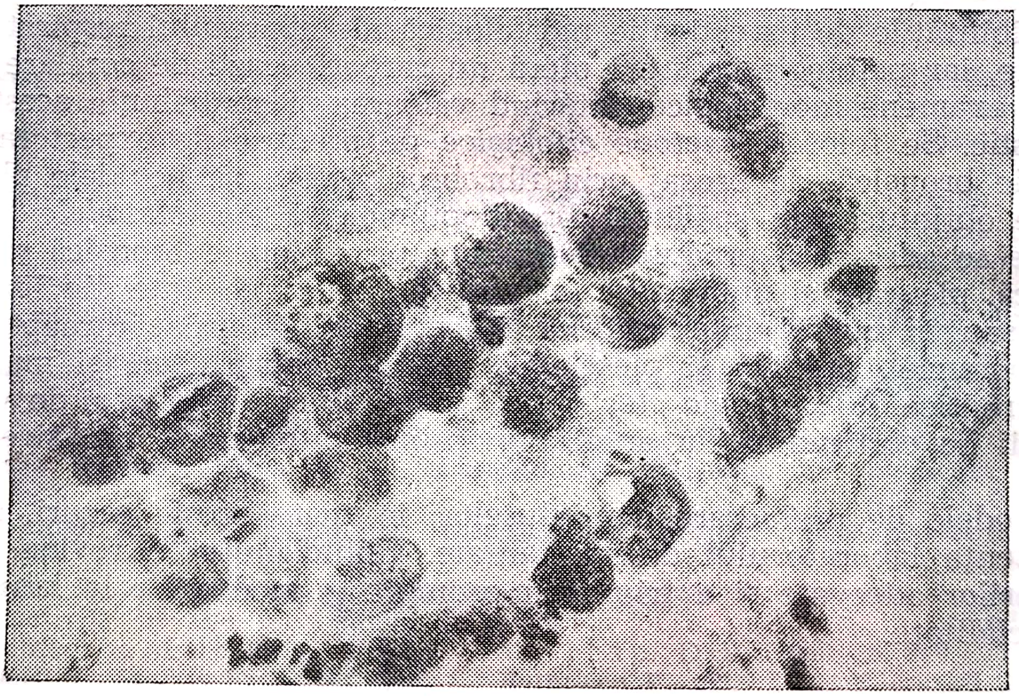


Fig. 1.5.5.2. — Aglomerare de macrofage alveolare, unele conținînd produse deletere, în masa de mucus a expectoratului.

de conglomerate purulente, prezența hematiilor sugerează leziuni vasculare inflamatorii sau reacționale, uneori în cadrul unui proces neoplazic. Prezența în proporții variabile a celulelor pavimentoase cu acidofilii diferite reflectă un grad important de exfoliere celulară, indiferent de nivelul la care se produce: prezența elementelor displazice, a discariozelor este frecventă, sugerînd atît posibilitatea unor acțiuni nocive ale mediului, cît și existența unui proces malign *epidermoid*, ultimul confirmîn-

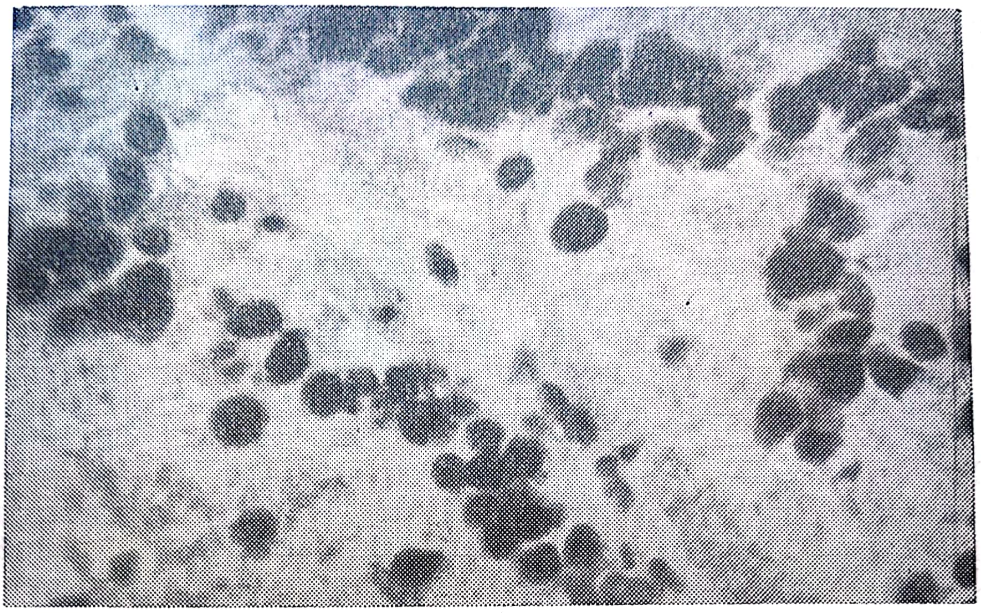


Fig. 1.5.5.3. — Grupuri de celule de carcinom microcelular în expectorat.

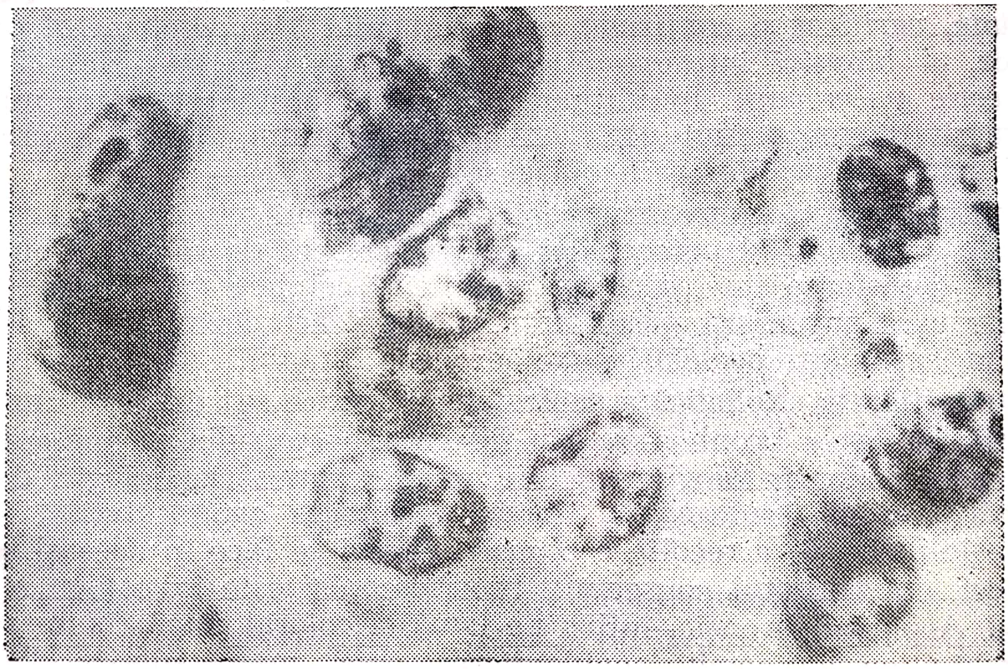


Fig. 1.5.5.4. — Celule carcinomatoase (carcinom macrocelular) în spută.

du-se prin prezența de dispoziții celulare concentrice, în bulb de ceapă sau similare, cu încărcări keratinice diferite în aceeași grupă de celule. Grupele de celule mici monomorfe, tahicromatice, cu sau fără mitoze, sînt cele mai bine conturate în spută și permit diagnosticul *carcinomului microcelular* (fig. 1.5.5.3). Prezența unor grupe de celule dispuse în șiruri, cu nuclei bazali și citoplasme neuniform vacuolate sugerează *carcinomul cilindrocubic,* uneori varianta sa *bronhiolo-alveolară* (celule cuboide în mucus abundent). Pleomorfismul celular în grupuri, cu nuclei convoluți, adesea cu picnoze, sugerează *carcinomul macrocelular* (fig. 1.5.5.4).

Prezența *celulelor transformate malign,* izolate, grupate, în placarde sau muguri, este condiționată de permeabilitatea căilor bronșice, de eliminarea de celule din masa tumorală endobronșică, ca și de absența granulocitelor din expectorat: proteazele granulocitare distrug în scurt timp celulele neoplazice. Celulele maligne care indică existența unui proces neoplazic bronhopulmonar permit uneori patologistului-citologist experimentat să stabilească și tipul de proliferare carcinomatoasă.

Pozitivitatea examenului citologic al sputelor pentru celule maligne variază însă nu numai în funcție de condițiile amintite anterior, ci și de modul în care clinicianul folosește această metodă de investigație: pozitivitatea este mare în cazul coexistenței unor indicații majore clinico-radio-bronhologice, ea scade în cazul folosirii acestei metode la investigarea oricărui bolnav pulmonar cronic (sub 10%) sau al depistării leziunilor maligne pulmonare la subiecții cu risc crescut de cancer bronhopulmonar (sub 2%). Repetarea examenului (de 3—5 ori în cîteva săptămîni) permite adesea pozitivarea unui examen inițial negativ, infirmă diagnosticul prin negativitate constantă, sau impune — prin prezența elementelor de suspiciune — completarea investigației morfologice cu alte metode.

În orice caz, *rezultatul examenului citologic trebuie corelat cu celelalte date, verificat și confirmat prin examenul histopatologic al biopsiei bronșice, al biopsiei intraoperatorii extemporanee și mai ales al piesei de rezecție pulmonară.* În ultimul caz există posibilitatea nu numai a confirmării diagnosticului pozitiv al expectoratului, dar și a precizării tipului major de proliferare neoplazică.

În ultimii ani, folosirea metodei de investigare citologică a expectoratelor în *screening*-ul persoanelor cu risc crescut de cancer profesional, a permis depistarea unei serii de modificări celulare *(discarioze),* reacții epiteliale care sugerează posibilitatea malignizării leziunilor la subiecții supuși în continuare aceleiași noxe aerogene (uraniu, azbest, cromați etc.).

2. **Investigația citologică a aspiratelor bronșice** se adresează unor produse recoltate prin bronhoscop sau fiberbronhoscop din vecinătatea imediată a procesului patologic sau din zona presupusă radiologic, dar fără modificări vizibile endoscopic. Uneori recoltarea aspiratului se face în lipsa posibilității de a recolta o biopsie, alteori se face în aceeași ședință. De obicei, expectoratul consecutiv bronhoscopiei este investigat și el, ca mai sus. Aspiratul bronșic, întins pe lamă și colorat după fixare cu May Grünwald-Giemsa permite evidențierea unui mare număr de celule bronșice ciliate și mucipare (care nu se văd în expectorate), de macrofage și granulocite. Uneori celulele cilindrice prezintă aspecte regenerative cu 2—3 nuclei, sau hipersecreție; celulele mucipare pot apărea adesea retezate apical ca urmare a apocriniei sau merocriniei. Prezența cililor este un indiciu de normalitate a elementelor respective sau de regenerare.

Aspectele de malignitate (fig. 1.5.5.5) certă sînt revelate prin existența celulelor cilindrice fără cili, prin hipertrofia nucleilor și a nucleolilor, prin prezența mai multor nucleoli mari, în fine, prin grupe sau placarde de celule cu aceste aspecte anormale. Pozitivitatea examenului, care nu poate fi totdeauna corelat cu biopsia bronșică homotopică, trebuie con-

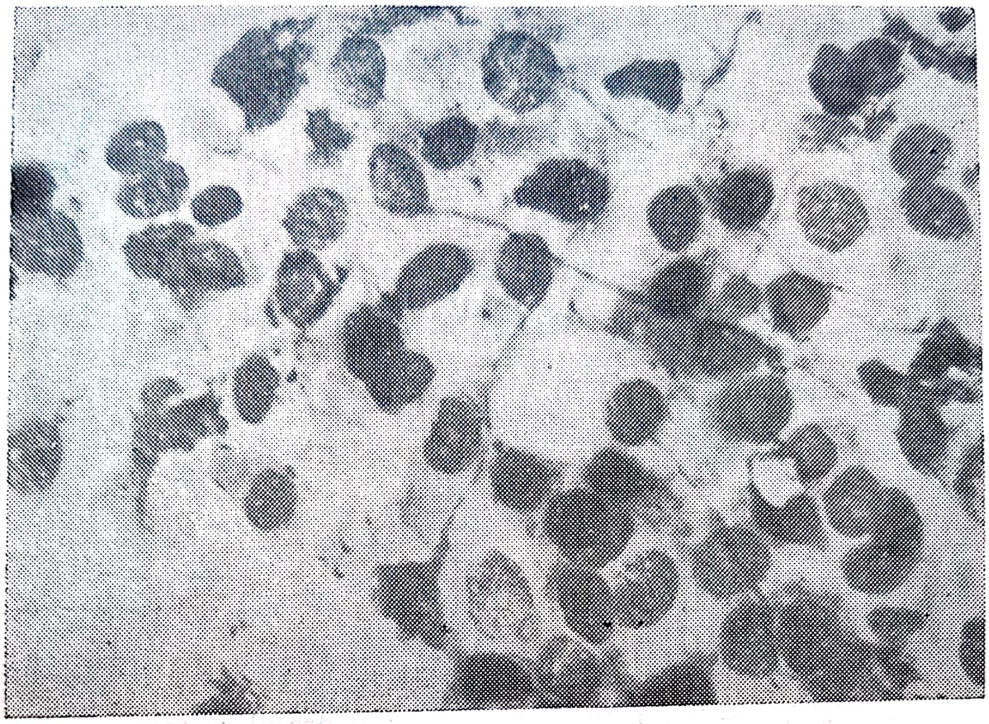


Fig. 1.5.5.5. — Celule carcinomatoase (ca. macrocelular) în aspiratul bronșic.

firmată prin examenul histopatologic al biopsiei intraoperatorii și al piesei de rezecție pulmonară.

3. **Citologia brosajelor bronșice** obținute prin fiberbronhoscop aduce, față de aspiratele bronșice, o calitate în plus — aceea a recoltării țintite din zona lezată — din care nu este totdeauna posibilă biopsia. Celularitatea brosajelor este similară aceleia a aspiratelor, dar concentrația elementelor mai mare; cum asemenea recoltări se fac mai ales din zone distale, numărul celulelor cuboide este mai mare decît în aspirate. Criteriile de diagnostic sînt însă asemănătoare celor din cazul aspiratelor bronșice; în plus, o mai mare frecvență a grupelor și placardelor permite aprecieri mai exacte asupra proceselor regenerative sau neoplazice (fig. 1.5.5.6).

4. **Investigația citologică a spălăturilor bronhopulmonare** este indicată în special în cazul pneumonitelor cronice difuze, al sarcoidozei, histiocitozei X etc. Investigația aduce în prim plan o mare bogăție de macrofage alveolare reflectînd gradul de participare a acestor celule la procesul pulmonar cronic, dar fără să ofere mai multe indicații. *Numai microscopia electronică a centrifugatului celular* al spălăturii bronhoalveolare permite un plus de date, evidențiind prezența intracelulară a corpusculilor pentalaminați caracteristici histiocitozei X sau a corpilor lamelați în proteinoza alveolară. Prezența limfocitelor în proporții depășind 25% din totalul celulelor întărește prezumpția unei sarcoidoze pulmonare, mai ales dacă rozetarea limfocitelor izolate evidențiază apartenența acestora la subpopulația de celule T.

5. **Investigația citologică a lichidelor pleurale** se face numai pe lichide neproaspete și recoltate pe heparină. Această investigație completează ne-

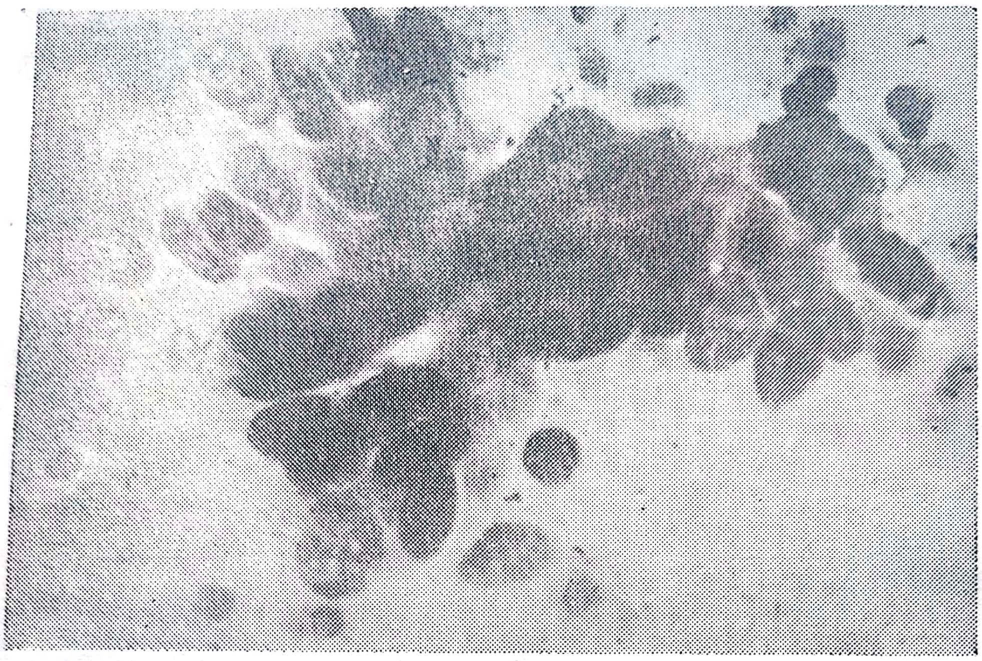


Fig. 1.5.5.6. — Carcinom cilindrocubic — brosaj bronşic.

cesar datele biochimice legate mai ales de abundenţa proteinelor în lichid (exsudate faţă de transsudate) prin evidenţierea celulelor participante la procesul patologic.

Prezenţa *mezoteliilor pleurale* în lichidul investigat şi mai ales abundenţa lor este corelată, de obicei, cu intensitatea reacţiei pleurale la acţiunea noxelor din vecinătate, dar şi cu viteza şi masivitatea transsudării lichidiene, care permite desprinderea mezoteliilor de pe bazală în proporţii mari. Inerent, leziunile pleurale localizate se însoţesc de proporţii mai mici de mezotelii libere. Limfocitele se găsesc adesea în proporţii mari, reflectînd existenţa unei reacţii de hipersensibilitate întîrziată, ca în tuberculoză; participarea lor în proporţii mai mici este curentă în pleureziile cronice netuberculoase. Macrofagele, provenind atît din sînge, cît şi din infiltraţiile submezoteliale, reflectă procese reactive cronice neimune şi imune; în ambele cazuri, proporţia lor trebuie corelată cu cea a limfocitelor: creşteri paralele pledează mai ales pentru procese cronice netuberculoase, în tuberculoză predominînd net limfocitele

Prezenţa *celulelor maligne* (fig. 1.5.5.7) în lichidul pleural poate reflecta fie invazia pleurală a unui carcinom pulmonar corticalizat sau a unei metastaze la distanţă (pe limfatice) din sfera toracică (glanda mamară) sau extratoracică (stomac, pancreas, ovar), fie existenţa unei tumori pleurale maligne primitive (mezoteliom, sarcom). Cum ultimele sînt mult mai rare decît primele, diagnosticul lor trebuie să ţină seama de masivitatea revărsării lichidiene, de refacerea rapidă după evacuare, precum şi de unele caractere histochimice (prezenţa intracelulară a mucopolizaharidelor acide). Celulele maligne din lichidul pleural se găsesc atît libere, cît şi formînd grupe, muguri, de elemente monomorfe, cu nuclei adesea monstruoşi, nucleolaţi, sau în mitoză; citoplasmele prezintă adesea vacuole sau aspecte în inel cu pecete.

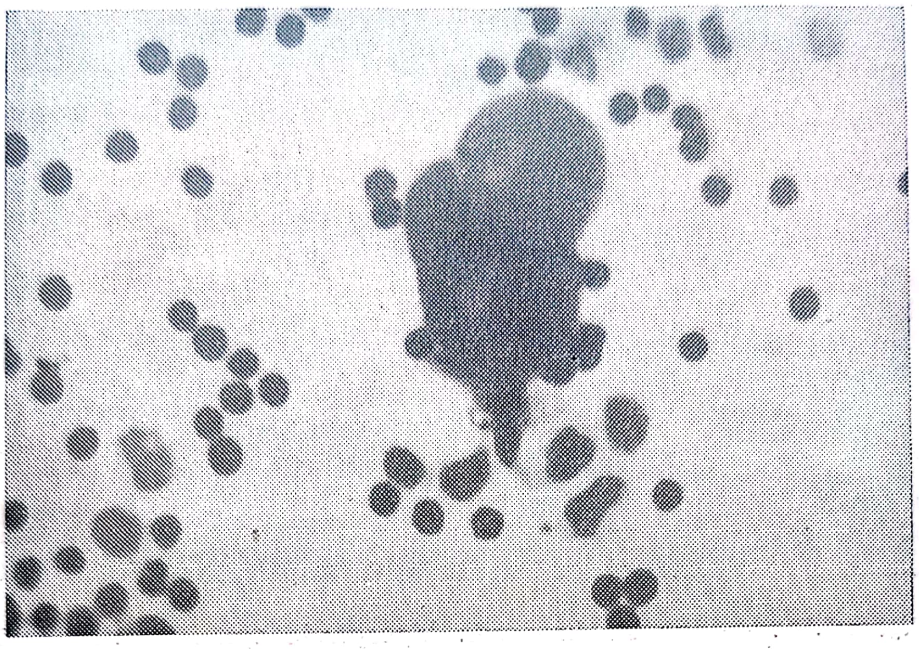


Fig. 1.5.5.7. — Celule neoplazice (mugure) în lichidul pleural.

Corelarea rezultatelor cu datele bronhopulmonare — atunci cînd există — este obligatorie, ca și descoperirea lor după evacuarea lichidului. Investigația electronomicroscopică a centrifugatului permite evidențierea și diagnosticul diferențial al elementelor mezoteliomatoase, ca și a celor induse de prezența cristalelor aciculare de azbest, care pot fi adesea regăsite în celule.

6. Toate **investigațiile citologice** enumerate pun în discuție noțiunea de *atipie celulară*. Din punct de vedere citopatologic, această noțiune *nu se identifică cu cea de celulă malignă,* avînd o sferă mai largă. Atipia celulară reprezintă îndepărtarea caracterelor celulare de stereotipul normal și este, de cele mai multe ori, rezultatul unor regenerări repetate, întreținute prin suprasolicitare, a unor metaplazii active, cînd există și posibilitatea unor mitoze anormale. Dacă toate celulele maligne pot fi etichetate ca atipice, eticheta de atipie se referă atît la modificări maligne cît și nemaligne, ceea ce impune investigații complementare pentru clarificarea diagnosticului.

EXPLORAREA HISTOLOGICĂ

Procesele bronhopulmonare pot fi explorate morfologic prin recoltări de țesuturi de la diferite niveluri interesate, adesea concomitent sau succesiv din mai multe teritorii. Aceasta conferă procesului și metodelor morfologice o mai largă fiabilitate, o posibilitate de verificare și control, întărind valoarea diagnosticului morfologic. Asemenea prelevări fac obiectul biopsiilor bronșice și al puncțiilor-biopsie transbronșice, al biopsiilor pleurale cu acul special de puncție, al biopsiilor intraoperatorii din plămîn, perete, organe intratoracice, al biopsiilor pulmonare *a minima*, al biopsiilor limfoganglionare din ariile drenate de limfaticele pulmonare (grupele hilare și mediastinale, apoi cele supraclaviculare, biopsia Daniels). Un capitol special al acestui cadru de investigare este reprezen-

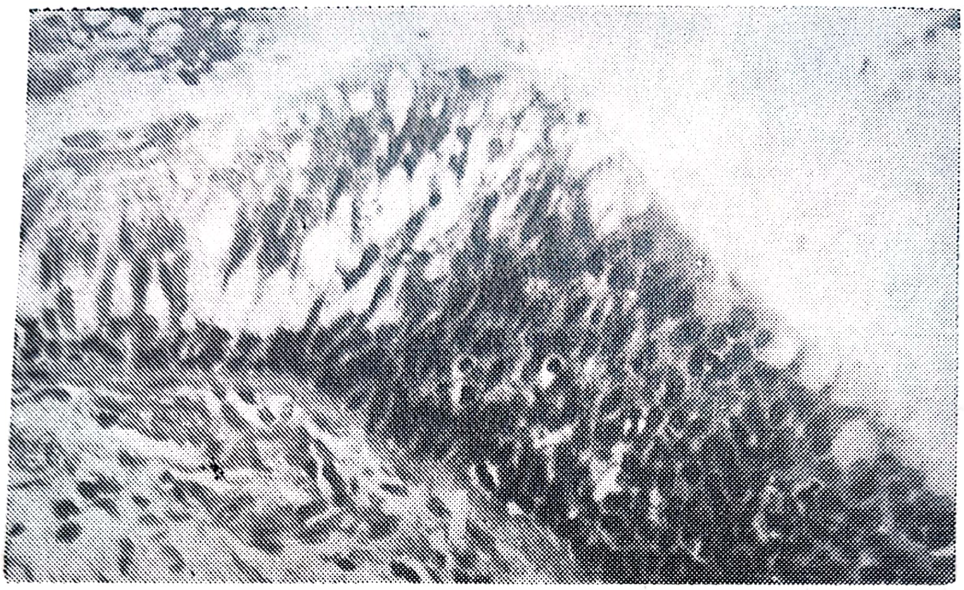


Fig. 1.5.5.8. — Biopsie bronșică: hiperplazie epitelială mucipară (stînga) și metaplazie epidermoidă (dreapta).

tat prin studiul morfopatologic complex al pieselor de rezecție pulmonară și al materialului recoltat la autopsie.

Completarea investigației histopatologice cu metode histochimice și enzimatice, ca și cu examene electronomicroscopice, permite lărgirea ariei investigate și aprecierea tipului și naturii leziunilor, a întinderii și vîrstei lor, ca și a modificărilor induse terapeutic.

1. **Biopsia bronșică** aduce materialul recoltat din zonele care prezintă modificări vizibile explorabile cu bronhoscopul sau fiberbronhoscopic. Fixarea imediată a materialului, secționarea sa seriată după includere permite evidențierea, în funcție de mărimea biopsiei, a întregului perete bronșic și a modificărilor produse la nivelul componentelor sale epiteliale și subepiteliale. Biopsia bronșică aduce date valoroase privitoare la inflamațiile acute și la gradul lor de ulcerare a epiteliului (fig. 1.5.5.8), la inflamațiile cronice și componentele imunopatologice ale procesului (infiltrațiile limfoplasmocitare din *lamina propria* și submucoasă), cu structură granulomatoasă nodulară (tuberculoză, sarcoidoză) sau difuză (bronșita cronică), la îngroșările mucoasei bazale prin depuneri de proteine produse în cursul astmului bronșic odată cu modificările celulare specifice subepiteliale (eozinocite, mastocite, plasmocite), la numeroasele și variatele solicitări aerogene ale epiteliului care antrenează postlezional regenerări și metaplazii. Nu mai puțin valoroase sînt datele aduse de biopsia bronșică în diagnosticul neoplaziilor bronșice sau bronhopulmonare, în precizarea tipului de proliferare la nivel bronșic (fig. 1.5.5.9 și 10). Prin largul cîmp investigat, în care se păstrează în linii mari dispozițiile structurale normale, biopsia bronșică se dovedește a fi unul dintre cele mai valoroase mijloace de investigare și diagnostic în patologia pulmonară.

Completarea datelor histopatologice prin investigații electronomicroscopice necesită, în primul rînd, repetarea biopsiei; examenul poate adu-

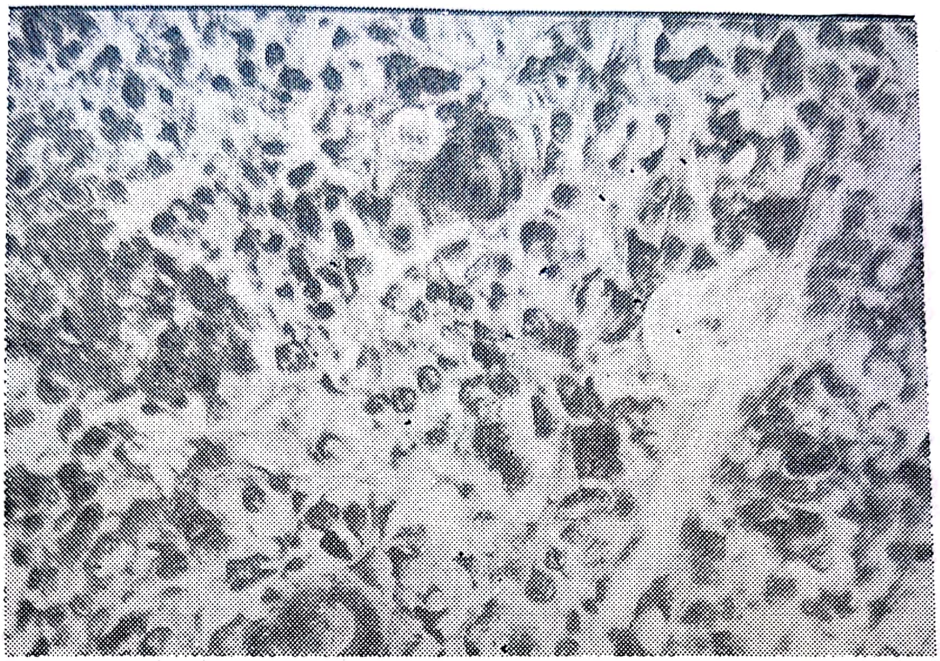


Fig. 1.5.5.9. — Biopsie bronșică: carcinom epidermoid cu cheratinizare și formare de globi.

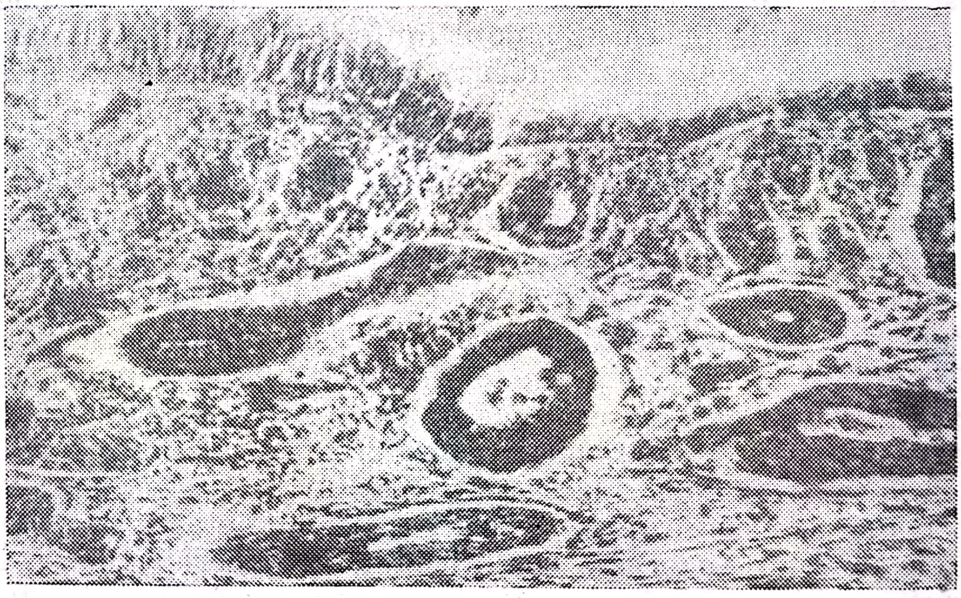


Fig. 1.5.5.10 — Biopsie bronșică: infiltrare de carcinom cilindro-cubic pe limfaticele din corion și submucoasă, exulcerare a epiteliului mucoasei.

ce date fundamentale asupra particularităților locale ale proceselor bronhopulmonare.

2. **Puncția-biopsie transbronșică,** efectuată în cursul bronhoscopiei și fiberbronhoscopiei, aduce — în funcție de mărimea fragmentului recoltat — date de mare valoare în cunoașterea proceselor care afectează peribronhia, ca și atmosfera pulmonară din imediata vecinătate (procese pulmonare sau limfoganglionare). Literatura recentă a problemei atrage atenția asupra faptului că, în aceste condiții de recoltare oarbă, se ex-

trage țesut pulmonar normal în 5% din cazuri, iar în alte 7% material insuficient pentru examen.

Cu toată dimensiunea mică a fragmentului recoltat în aceste condiții, puncția-biopsie transbronșică aduce date valoroase pentru cunoașterea unor zone bronhopulmonare altfel greu de analizat. Diagnosticul histopatologic al fragmentelor extrase prin puncția trans-fiberbronhoscop a fost pozitiv în 81% din leziunile maligne mai mari de 4 cm diametru și de numai 58% în cele mai mici, în 85% din procesele infecțioase, în 79% din bolile cronice pulmonare difuze. Combinarea acestei metode cu brosajul epiteliului din zona investigată îmbunătățește posibilitățile de diagnostic. Nu rareori, în aceste condiții, se pot diagnostica tuberculoze și sarcoidoze, limfoame maligne hodgkiniene și nehodgkiniene. Completarea acestei investigații în microscopie electronică este dificilă: micile fragmente ar putea fi secționate semifin pentru orientare și ultrafin pentru ultrastructură.

3. **Puncția-biopsie pleurală,** făcută cu ace speciale tăietoare sau ciupitoare, aduce în cîmpul microscopului leziuni de diferite tipuri și vîrste, care completează și adesea fundamentează datele aduse de citologia lichidului pleural. Eficiența puncției-biopsie depinde de întinderea leziunilor pleurale, puncționarea celor nodulare fiind extrem de dificilă, țintirea lor fiind supusă hazardului.

Acest mijloc de investigație își dovedește utilitatea în diagnosticul tuberculozei pleurale (în care lichidul limfocitar dă indicații, dar nu certitudini), în cel al metastazelor difuze la nivelul pleurei, ca și în cel al tumorilor primitive ale pleurei — mezotelioame, sarcoame — dacă ocupă o anumită întindere. Cum mezotelioamele sînt mult mai rare decît metastazele pleurale ale carcinoamelor cilindrocubice secretorii sau nesecretorii (pulmonare, gastrice, pancreatice, ovariene etc.), diagnosticul diferențial se face cu multă greutate, complementarea investigației cu metode histochimice și mai ales electronomicroscopice facilitînd diagnosticul.

4. **Puncțiile pulmonare transtoracice** cu ace subțiri sau cu ace tăietoare sînt din ce în ce mai puțin folosite în explorarea morfologică, din cauza condițiilor în care se efectuează: lipsa de vizibilitate (chiar în cazul țintirii sub raze X), caracterul aspirator al puncției (care aduce adesea aer sau țesut normal dilacerat), pericolul secționării unor vase mai mari cu hemoragia consecutivă (folosirea acelor tăietoare în profunzime). Rezultatele obținute în aceste condiții sînt, în genere, minore. În cazul condensărilor pulmonare însă, materialul extras prin puncția transtoracică cu ac subțire poate fi investigat bacteriologic.

5. **Biopsia pulmonară a minima (open lung biopsy)** este mijlocul de explorare cel mai des folosit astăzi pentru explorarea morfologică a proceselor pulmonare difuze, independent de tipul și natura lor. Folosind o incizie toracică minimă (4—7 cm) în zona radiologic-maxim lezată, plămînul umflat sub baronarcoză herniază, poate fi examinat, aleasă zona maxim lezată și rezecată mecanic. Rezecția făcîndu-se la vedere, rezultatele consecutive ale investigației sînt maxime: se recoltează țesut lezat în 100% din cazuri. Fragmentul recoltat, în aceste condiții, este suficient de mare (minimum 2 cm) pentru a putea fi supus tuturor metodelor de cercetare morfologică, fără excepție: metode histopatologice curente și

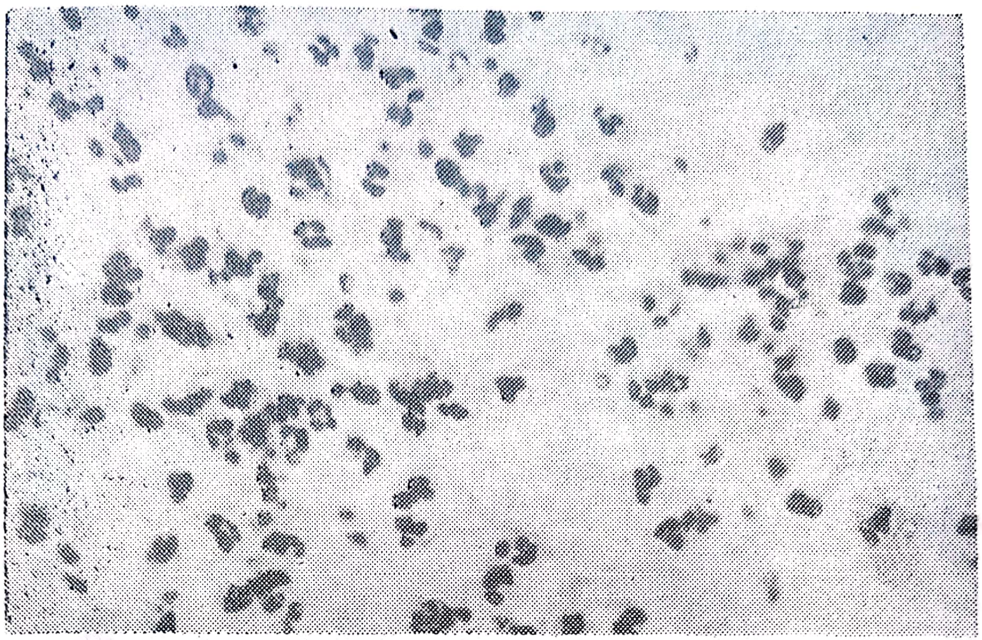


Fig. 1.5.5.11. — Biopsie pulmonară a minima: pneumonită cronică fibrozantă în faza celulară imunopatogenă, pereții alveolari și ariile interlobulare sînt infiltrate limfoplasmocitar.

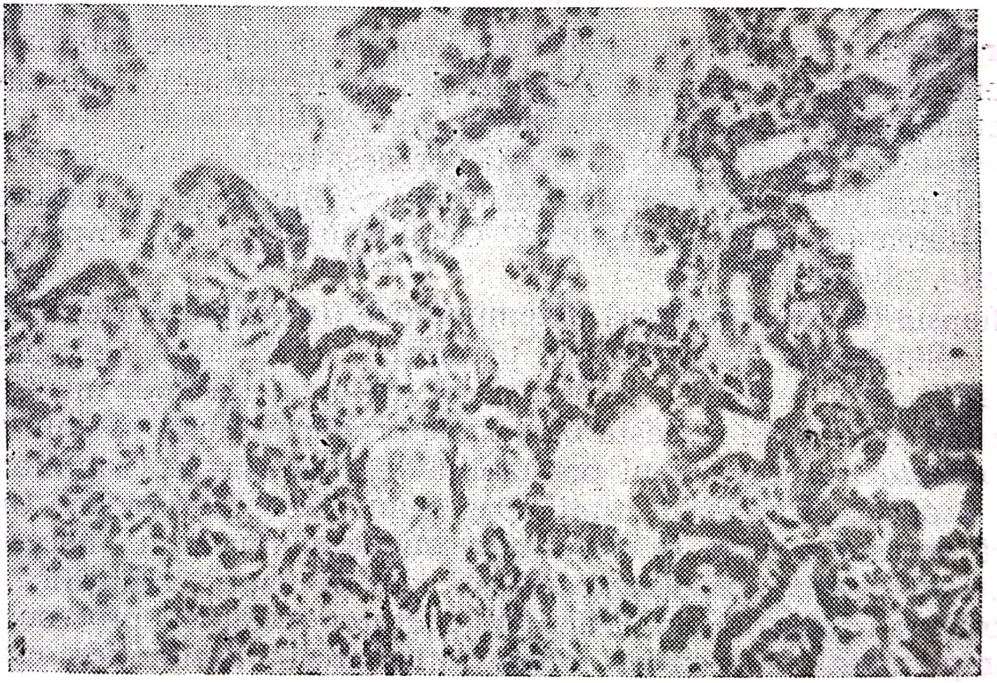


Fig. 1.5.5.12. — Biopsie pulmonară a minima: restructurare pulmonară în fagure de miere, termen final al unei pneumonite fibrozante.

speciale, histochimice și enzimatice, amprente și citologie *in vivo* și *in vitro*, morfometrice, electronomicroscopice, fizicochimice, bacteriologice, virologice etc.

Folosind această metodă de explorare se pot investiga *toate procesele pulmonare periferice*, precum și *toate pneumopatiile difuze*, de tipul pneumonitelor interstițiale fibrozante (indiferent de stadiul de dezvoltare), sarcoidozei, histiocitozei X, proteinozei alveolare, granulomatozelor, neo-

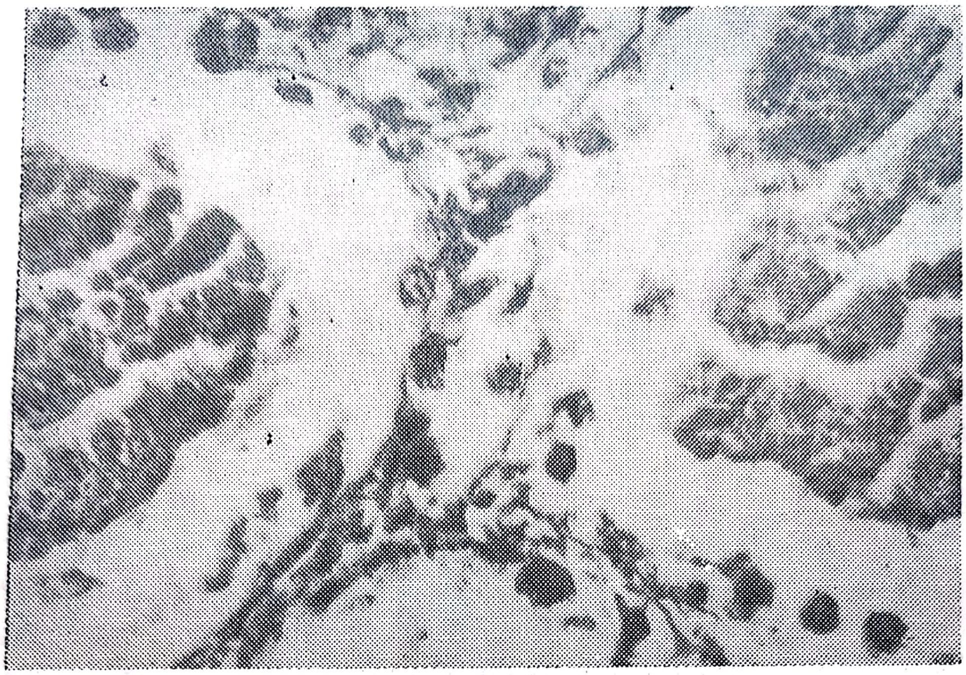


Fig. 1.5.5.13. — Biopsie pulmonară a minima: proteinoză alveolară.

plaziilor difuze (de tip bronhiolo-alveolar), ca și al proceselor infecțioase bacteriene sau virale (fig. 1.5.5.11, 12 și 13). Rezultatele sale sînt superioare puncției pulmonare transtoracice.

Nu există contraindicații de vîrstă, proces, terapie anterioară, imunosupresanții nu reduc pozitivitatea rezultatelor. Singura contraindicație este imposibilitatea efectuării anesteziei. Complicațiile sînt, comparativ, cele mai reduse.

6. **Biopsia toracopulmonară extemporanee (intraoperatorie)** este un act medical obligatoriu, indiferent de precizia și certitudinea diagnosticului preoperator, care, de obicei, se bazează pe investigația unor modificări secundare sau periferice. Această biopsie se practică în cadrul unui act operator *(toracotomie)*, cu scopul prestabilit de a preciza operabilitatea procesului, și deci întinderea leziunilor, și numai apoi natura lor. Unii consideră că această a doua latură a investigației nu ar fi necesară din moment ce se extirpă leziunea: această poziție este neștiințifică, pentru că, cunoașterea încă în cursul actului operator a naturii procesului, permite completarea intervenției cu antiinflamatorii, antibiotice, citostatice etc. adecvate.

Biopsia intraoperatorie trebuie să cuprindă fragmente din leziunea principală, pe cît posibil de la periferia acesteia, din zona de invazie, incluzînd și o porțiune de țesut macroscopic normal. Rezumarea biopsiei numai la această ultimă porțiune nu aduce, de obicei, date asupra procesului de bază, decît dacă acesta a infiltrat periferia din care s-a făcut biopsia. În al doilea rînd, trebuie recoltați limfoganglioni hilari și mediastinali pentru precizarea existenței metastazelor: limfoganglionii mari, turgescenți, sînt mai curînd rezultatul unor procese de resorbție decît a unor metastaze; limfoganglionii cu metastaze neoplazice sînt, în genere, mai duri, mai mici. Pe cît posibil trebuie evitată extirparea limfoganglionilor macroscopic antracotici, în care, de obicei, nu se găsesc metastaze. În al treilea rînd, trebuie biopsiate leziunile pleurale, pericardice, perivasculare. Nu totdeauna asemenea leziuni, chiar coexistînd cu o neoplazie pulmonară, reprezintă metastaze sau infiltraţii din aproape în aproape: de multe ori ele sînt numai reacţii inflamatorii perilimfatice, care nu contraindică actul operator.

Eficienţa biopsiei intraoperatorii depinde, în primul rînd, de caracterul adecvat al recoltării. *Biopsia nu se efectuează ca un scop în sine, ci pentru precizarea unui diagnostic: ca atare, biopsia trebuie să recolteze fragmente din leziunile majore.* Cum ea se practică în cadrul unor toracotomii cu largă vizibilitate, acest deziderat este perfect realizabil, fiind în interesul bolnavului şi al operatorului.

Bine recoltată, biopsia intraoperatorie aduce date extrem de valoroase privind natura procesului şi întinderea lui, cît şi pentru evoluţia postoperatorie, în cazurile inoperabile. În acestea din urmă se impune cu necesitate recoltarea unor fragmente din diferite leziuni pentru fundamentarea diagnosticului şi terapiei postoperatorii.

7. **Studiul histologic al pieselor de rezecţie** reprezintă modalitatea cea mai completă de investigare a procesului morbid incriminat. El trebuie făcut pe fragmente multiple, recoltate de la diferite niveluri componente şi incidente, pentru a surprinde cît mai multe din particularităţile procesului, care poate include leziuni inflamatorii şi imune, circulatorii şi prin obstrucţia căilor respiratorii, cît şi neoplazice. Adeseori, diferitele zone ale procesului prezintă leziuni de natură diferită (neoplaziile bronhiilor mari se însoţesc, de regulă, de pneumonite obstructive în zonele distale neventilate) sau chiar, în cadrul aceleiaşi neoplazii, variante ale tipului de proliferare, corelate cu multitudinea de factori care concură la dezvoltarea procesului. Nu rareori zonele centrale ale unei tumori — care suferă influenţe pe cale circulatorie — sînt diferite de cele periferice care pot fi influenţate aerogen, cu persistenţa factorilor metaplazici, în special. Cu atît mai mult în cazul neoplaziilor vizibil multicentrice, difuze sau multinodulare, analiza histopatologică a mai multor fragmente din proces se impune.

Diagnosticul final trebuie să fie formulat pe baza procesului major şi ţinînd seama de modificările zonale, care pot schimba receptivitatea la noi tratamente sau starea imunologică a bolnavului. Ori de cîte ori este necesar, investigaţii complementare — histopatologice, histochimice, enzimatice, electronomicroscopice, fizico-chimice — se impun. Valorificarea ştiinţifică a materialului impune ca posibilitatea unor asemenea investigaţii complementare să nu fie anulată prin fixări inadecvate, recoltări tîrzii, pierderi de material etc. În acest scop, patologistul trebuie să se orienteze de la început, eventual cu ajutorul unui examen imediat la congelaţie, asupra caracterului şi naturii procesului, şi să facă toate recoltările şi fixările adecvate. Restul materialului trebuie păstrat, cel puţin pînă la elucidarea tuturor problemelor puse de analiza cazului respectiv.

În sfîrşit, dar nu pe ultimul plan, examenul histopatologic al pieselor de rezecţie pulmonară trebuie, şi poate între anumite limite, să aducă date cu privire la eficienţa terapeuticii preoperatorii, a acţiunii antibioticelor, chemoterapicelor, imunosupresanţilor, citostaticelor etc. Această investigaţie aduce un plus substanţial de cunoaştere atît pentru procesul în sine, cît și pentru fundamentarea acțiunii drogurilor, în corelație directă cu substratul la nivelul căruia au intervenit și a acțiunilor terapeutice ce urmează a fi instituite postoperator.

8. **Examenul histopatologic al pieselor recoltate la necropsiile** bolnavilor decedați completează datele obținute *intra vitam*, oricît de largi ar fi fost acestea. *Intra vitam* se pot obține foarte greu date cu privire la întinderea metastazelor infecțioase sau neoplazice, la gradul de afectare a unor organe, la leziunile organelor afectate secundar (în cazul plămînului, rinichii, ficatul, limfoganglionii în primul rînd). Aceste date nu sînt neimportante, ci dimpotrivă lărgesc simțitor cunoașterea cazurilor respective, mai ales cînd se cercetează și modificările induse de diversele droguri folosite. Necropsia, oricît de sumară, reprezintă un mijloc de lărgire a cunoștințelor, de aprofundare a investigației cazurilor: datele obținute în acest mod cu metodele morfologice clasice și la nevoie cu cele complementare își dovedesc utilitatea în înțelegerea altor cazuri similare.

BIBLIOGRAFIE

Dalquen P., Oberholzer M. — Lung biopsy: methods, value, complications, timing and indications, Path. Res. Pract., 1979, **164**, 95—103.

Diaconiță G., Eskenasy Al. — Diagnosticul cancerului bronhopulmonar cu ajutorul examenului citologic al sputei. Evaluarea citohistologică, Pneumoftiziologia (Buc.), 1980, **29**, 193—200.

Ellis J. H. — Transbronchial lung biopsy via the fiberoptic bronchoscope: experience of 107 consecutive cases and comparison with bronchial brushing, Chest, 1975, **68**, 524—530.

Eskenasy Al. — Biopsia pulmonară, Pneumoftiziologia (Buc.), 1980, **29**, 1—8

Johnston W. W., Frable W. J. — The cytopathology of the respiratory tract, Amer. J. Path., 1976, **84**, 372—413.

Koss L. G. — Diagnostic cytology and its histopathologic basis, J. B. Lippincott, Philadelphia, 1968.

Nicolescu P. — Diagnosticul citologic al tumorilor pulmonare și pleurale, Ed. medicală, București, 1960.

Poe R. H., Utell M. J., Israel R. H., Hall W. J., Eschleman J. D. — Sensitivity and specificity of the nonspecific transbronchial biopsy, Amer. Rev. resp. Dis., 1979, **119**, 25—31.

1.5.6. EXPLORAREA BRONHOLOGICA

Investigația bronhologică s-a dezvoltat continuu de la prima bronhoscopie a lui Killian (1897) efectuată în scop terapeutic, pentru extragerea unui corp străin din arborele traheobronșic. Metoda a reușit să imprime un impuls în gîndirea medicală, încît a devenit de neconceput un diagnostic complet sau o investigație preoperatorie în pneumologie în afara examenelor bronhologice. Manevrele endobronșice au demonstrat că sînt uneori decisive pe plan diagnostic și terapeutic în patologia bronhopulmonară.

Se remarcă în ultimii 20 de ani fixarea unor parametri tehnici ai bronhoscopului rigid, ca urmare a înlocuirii sursei de lumină, prin transmiterea ei prin fibre de sticlă; tuburile încep de la un diametru de 2,5 mm pînă la 9 mm, permițînd investigația de la copilul nou-născut, la iluminare intraluminală eficientă (truse bronhoscopie Storz, Wolf). Opticile Hopkins cu lumină transmisă pe fibră de sticlă au mărit randamentul metodei prin: obținerea unor imagini cu contrast, cu redarea reală a culorii la examenul direct sau la fotocinematografie; prin unghiul de deschidere mare al opticii se observă un cîmp bronșic fără distorsiunea imaginii. La acestea se adaugă diferitele pense de biopsii, flexibile, care permit biopsii pulmonare transbronșice sau în asociere cu optică pentru biopsii din unghiuri diferite ale axului bronșic.

Anestezia poate fi adaptată în funcție de pregătirea bronhologului și a condițiilor tehnice ale serviciului, de prezența sau nu a medicului anestezist (1).

Anestezia locală, cu xilină 2% în endoscopie, s-a înscris ca realizare remarcabilă, ea evită complicațiile drogurilor folosite anterior: cocaină, preanestezie cu opiacee. Se realizează anestezia după pulverizare bucofaringiană prin instilație laringotraheală sau, la cazurile necooperante, prin aerosoli ultrasonici. Pregătirea preanesteziei cu atropină și cu sedative poate fi limitată numai la bolnavii cu psihic labil, agitați etc. Anestezia locală permite vizualizarea mișcărilor respiratorii în timpul examenului, importante pentru diagnosticul proceselor proliferative; inconvenientele și dificultățile acestei anestezii sînt de ordin psihologic sau fiziopatologice care împiedică intubația.

Anestezia generală este de preferat să fie intravenoasă, cu inducție dată de un barbituric (epontol) și curarizant (miorelaxin, succinilcolină). Contradicațiile, incidentele și accidentele acestei anestezii trebuie cunoscute și acceptate de cuplul bronholog-anestezist. Pregătirea bronhologului trebuie să fie perfectă, deoarece anestezia generală nu admite improvizație sau tehnicitate precară.

Neuroleptanalgezia asociază administrarea unui neuroleptic (droperidol) cu un analgezic (fenoperidina sau Fentanyl) la care se adaugă și anestezia locală.

Bronhoscopia permite vizualizarea și redarea semiologiei normale și patologice endoscopice a arborelui traheobronșic; ea precizează caracterele mucoasei și a secrețiilor, modificările de relief, statică, calibru, direcție și motilitate a bronhiilor și evidențiază prezența corpilor străini, a proceselor proliferative și obstructive. Fotocinematografia endobronșică efectuată pe bronhoscop obiectivează aceste modificări (2, 3).

Manevrele instrumentale complementare pe bronhoscop sînt în scop diagnostic sau terapeutic.

Cu scop diagnostic se efectuează următoarele:

1. **Prelevarea secrețiilor bronșice** cu sonde de aspirație, conectate la flacoane colectoare, pentru examene citologice, microbiologice, viscozimetrice sau după diluții pentru dozări chimice. Prin porttampoane sau sonde protejate, închise în sonde și liberate prin împingere la zona distală bronșică explorată, se pot obține secreții necontaminate de flora traheobucofaringiană (fig. 1.5.6.1). Aspirația secrețiilor în asociere cu lavajul bronșic cunoaște un interes deosebit pentru leziunile bronșice distale și patologia pulmonară difuză.

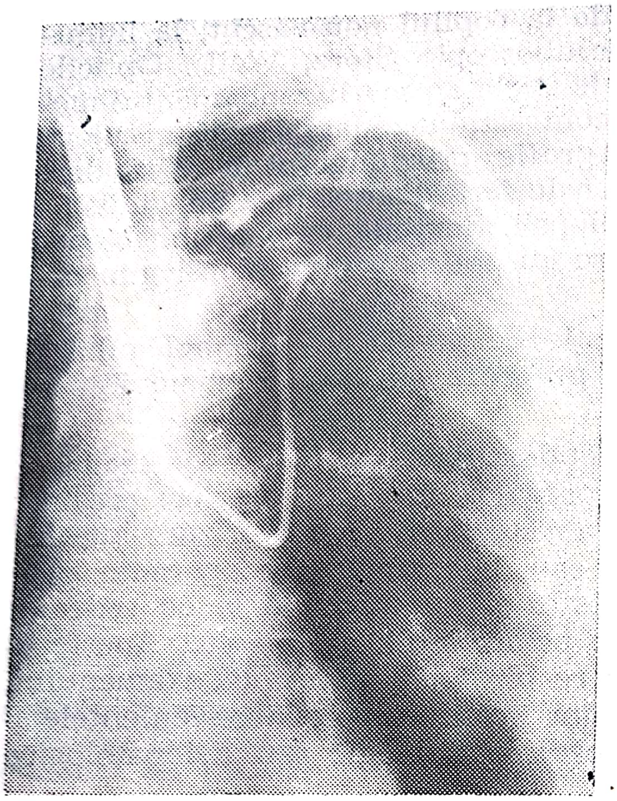


Fig. 1.5.6.1. — Recoltarea de material prin cateterism bronșic periferic.

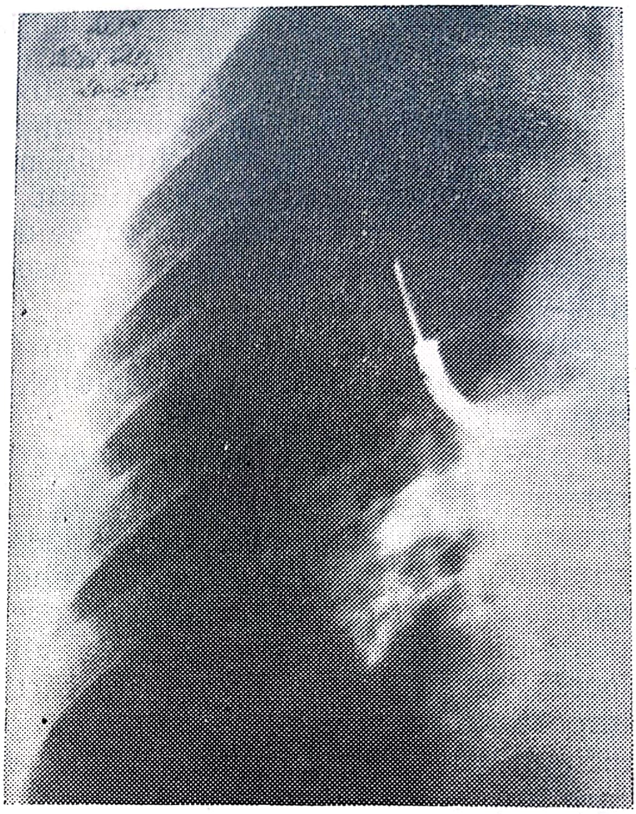


Fig. 1.5.6.2. — Brosaj bronșic periferic pe fibrobronhoscop.

2. **Biopsia bronșică** din pintenul traheal sau al bronhiilor din mucoasă hiperplazică, din procesele proliferative, aduce date la diagnosticul histologic. Pensele sînt adaptate, în funcție de topografia, mărimea, vascularizația procesului biopsiat.

3. **Cateterismul bronșic periferic** (4) realizat prin orientarea în bronhie a sondei de cateterism cardiac, sub control endoscopic și dirijarea periferică la nivelul leziunii prin urmărirea radiologică și brosajul bronșic (fig. 1.5.6.2) (5) cu ajutorul periilor fixate pe fire metalice flexibile, aduc prin aspirație sau raclaj din zonele periferice pulmonare, material pentru examene citohistologice.

4. **Biopsia pulmonară transbronșică** — descrisă de Andersen în 1965 (6) — realizată prin pense flexibile, contribuie — ca și cateterismul și brosajul periferic — la diagnosticul bolilor pulmonare difuze sau diseminate (sarcoidoză, fibroză pulmonară, sideroză, proteinoză alveolară, alveolite alergice etc.) în opacitățile pulmonare rotunde periferice. Ea se practică sub control radiologic, cu orientarea pensei în zona biopsabilă pînă la periferia bronhiei și, prin manevre speciale, se realizează biopsia peretelui bronșic și a parenchimului adiacent. Complicațiile — hemoragia și pneumotoraxul — cu frecvență între 8—14%, impun efectuarea unilaterală a biopsiei; se evită cazurile cu diateze hemoragice și acelea la care pneumotoraxul ar crea insuficiențe respiratorii grave (fig. 1.5.6.3).

5. **Puncția transtraheală sau transbronșică** în procesele tumorale mediastinale și adenopatiile traheobronșice, precizate tomografic, este reali-

zată cu ace Schiessle (7), cu diametrul de 1,4—1,6 mm, directe sau cudate pentru peretele lateral al traheei; ganglionii intertraheobronşici şi paratraheali sînt cei puncţionaţi. Puncţia se face între cartilaje şi se aspiră forţat cu seringă de 50 ml Luer-Lock masa tisulară traversată de ac. Rezultate pozitive se obţin în sarcoidoză, carcinom, tuberculoză, boala Hodgkin [în 80% cazuri obţinute de Schiessle şi în 93% în sarcoidoză de Simicek (8)].

Se mai pot efectua pe bronhoscop puncţia arterei pulmonare drepte (Euler) sau a arterei pulmonare stîngi (Kirsch, 9) pentru a măsura presiunile respective şi pentru angiografia circulaţiei pulmonare, cît şi puncţia atriului stîng (Lemoine) realizată prin bronhia primitivă stîngă, pentru măsurarea presiunii intraatriale.

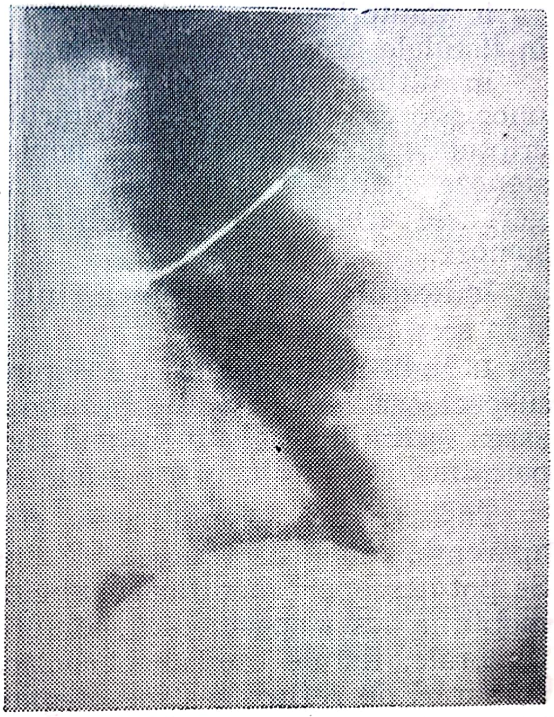


Fig. 1.5.6.3. — Biopsie pulmonară transbronşică pe fibrobronhoscop.

Manevrele terapeutice pe bronhoscop:

1. **Extragerea corpilor străini** intratraheobronşici impune condiţii tehnice şi anestezice deosebite şi aparataj adecvat. Cu cît vîrsta este mai mică, dificultăţile şi riscurile sînt mai mari; topografia obstrucţiei, natura corpului străin, vechimea staţionării, complicaţiile locale pulmonare şi funcţionale nu admit improvizaţie sau incompetenţă bronhologică. Corpii radioopaci periferici se pot extrage sub control radiologic cu pense flexibile.

2. **Terapia fistulelor gangliobronşice** în tuberculoza primară, la copil şi adult, are ca scop eliberarea axului bronşic de obstrucţiile realizate de granuloamele perifistulare, facilitează evacuarea masei ganglionare prin aspiraţia ei, evită organizarea stenozelor organizate ale bronhiilor cu alterările ireversibile de la nivelul parenchimului pulmonar. Terapia dezobstructivă prin excizii endobronşice se realizează şi în procesele benigne proliferative traheobronşice — papilomatoze, polipi, amiloidoză — sau în scop funcţional vital în procesele tumorale maligne.

3. **Tamponamentul bronşic în hemoragii** grave, spontane, din cursul evoluţiei unor procese tumorale sau după biopsii, sau postoperatorii se realizează prin tampoane îmbibate în hemostatice, comprimate în axul bronhiilor, pînă la 1—2 cm de pintenul traheal (10); după oprirea hemoragiei ele sînt extrase, în general, la 24 de ore.

4. **Lavajul bronşic** realizat pe bronhoscop constă în introducerea de ser fiziologic la 37°, în arborele bronşic lobar sau segmentar sau pe un plămîn; după introducerea a 100—200 ml se aspiră; procedeul se aplică în proteinoza alveolară, mucoviscidoză, astm, bronşiectazii, pentru fluidificarea secreţiilor, deblocarea bronhiilor periferice, eliminarea produşilor blocanţi alveolari.

5. **Cauterizarea endobronșică** cu nitrat de argint, acid cromic se aplică în fistulele bronșice mici, postoperatorii sau în polipi angiomatoși.

În ultimii ani se practică tratamentul chirurgical pe bronhoscop a unor procese tumorale cu ajutorul laserului (*11*) sau prin crioterapie prin criosonde la —170° (*12*), în papilomatoze, procese obstructive tumorale, stenoze cicatriceale etc.; tratamentul nu provoacă hemoragii sau distrugeri ale arhitecturii traheobronșice, iar cicatrizarea se realizează fără stenoze.

Indicațiile bronhoscopiei sînt: diagnostice, terapeutice, preoperatorii și în scop prognostic.

1. **Indicațiile diagnostice** depind de tabloul clinic și radiologic cînd se suspectează leziuni traheobronhopulmonare. Endoscopia permite vizualizarea leziunilor situate traheal, bronșic sau la bronhiile subsegmentare și permite prelevări pentru examene microbiologice și citohistologice.

Tusea indică bronhoscopia cînd este frecventă, durabilă, fără cauză aparentă, rebelă la terapeutică, însoțită sau nu de hipersecreție bronșică. Se pot descoperi modificări subglotice în laringita subglotică, corpi străini mobili în tusea spasmodică, compresiunea traheei sau bronhiilor în procese tumorale, fistule esotraheobronșice la tusea care apare în timpul mesei, tulburări de reflux gastroesofagian la tusea nocturnă produsă prin regurgitare și aspirare traheală, la comatoși, bătrîni etc.

2. **Hemoptizia** este prezentă la multe boli pulmonare; cînd aspectul radiologic este normal sau cînd nu există o cauză laringofaringiană se impune investigația endoscopică. Dacă se face bronhoscopia în timpul sau la sfîrșitul hemoptiziei, se poate preciza topografia sîngerării. [Hemoptizia este întîlnită frecvent în bronșite, bronșiectazii, corpi străini, traumatisme, procese proliferative, infarct pulmonar, aspergiloză, sechele bronșice posttuberculoase, bronholitiază etc.]. Diagnosticul citologic nu poate fi precizat întotdeauna, încît impune urmărire în timp, a cercetării citologice, bronhografice etc.

3. **Sindromul de obstrucție traheală,** cu sau fără prezența dispneei, indică endoscopia, care evidențiază modificări laringotraheobronșice congenitale sau cîștigate, stenoze, obstrucții endogene prin procese tumorale, corpi străini, sau exogene date de tumori mediastinale, anevrisme, fistule esotraheale (13).

Este precizată natura leziunii cauzale: bronșită hiperplazică localizată, dopuri de secreții (mucoviscidoză, micoze), tumori, cuduri bronșice, compresiuni etc. În sindromul de obstrucție periferică (astm, BPOC, fibroze, proteinoză alveolară etc.), cu dispnee expiratorie, endoscopia permite identificarea unor factori etiologici infecțioși, inflamatori sau tumorali prin biopsii periferice transbronșice.

4. **În bronșite și supurații bronhopulmonare** persistente sau recidivante, endoscopia precizează natura, importanța și topografia leziunilor inflamatorii ale mucoasei bronșice, evidențiază o eventuală cauză locală — corpi străini, stenoze cicatriceale, malformații, tumori etc. Prelevările pentru examene bacteriologice, aspirarea și liberarea arborelui bronșic, decongestionarea mucoasei completează indicația endoscopiei.

5. **Traumatismele traheale sau bronșice,** frecvente în ultimul timp în urma accidentelor, includ rupturi traheale, bronșice, parenchimatoase,

în contextul traumatic al toracelui, cu prezența sau nu de pneumomediastin, hemotorax, fracturi, încît endoscopia se impune în această situație, în fața oricărui act terapeutic medical sau chirurgical (14).

Leziunile iatrogene de la nivelul traheei, după intubații prelungite, cu sau fără asistare respiratorie, după traheotomii determină uneori stenoze cicatriceale sau obstrucții prin granuloame; endoscopia permite urmărirea stadiului local endotraheal, după detubații sau închiderea traheostomei. Aceleași indicații diagnostice, dinamice se impun în chirurgia de rezecție sau anastomoza bronșică, pentru urmărirea evoluției zonei de sutură (15).

Indicații diagnostice ale bronhoscopiei sînt date de aspectul clinic, radiologic sau de discordanțe prezente între aceste tablouri. În principiu endoscopia bronșică se impune în toată patologia bronhopulmonară, acolo unde celelalte metode nu au precizat diagnosticul afecțiunii. În procesele tumorale traheobronșice, aportul bronhoscopiei și al prelevărilor este important în confirmarea diagnosticului și în aprecierea operabilității cazurilor cu diagnostic validat (16).

Indicații terapeutice. Se intervine bronhoscopic, în scop terapeutic, în obstrucțiile traheobronșice produse de corpi străini, în procese tumorale benigne sau maligne obstructive; în scop funcțional sau terapeutic în tuberculoză, în încărcările traheobronșice acute medicale sau postoperatorii.

a) *Corpii străini* din căile aeriene — laringe, trahee, bronhii — evidenți sau suspecți, impun o bronhoscopie cît mai precoce. Rapiditatea cu care se intervine, în condiții de optimă tehnicitate, sînt factorii principali pentru evitarea complicațiilor; gravitatea este accentuată de vîrstă, de sediul localizării corpului străin, de natura corpului inhalat (corpi vegetali, umflîndu-se, pot obstrua la copii complet lumenul bronhiilor sau al traheei).

În caz de suspiciune a unui corp străin inhalat, este mai bine a se efectua un examen endoscopic inutil, decît a lăsa un corp străin în bronhii, cu riscul unor leziuni bronșice și parenchimatoase ireversibile.

b) *În tuberculoză* indicațiile terapeutice îmbracă forme foarte variate. În tuberculoza primară a copilului și la adultul cu fistule gangliobronșice, cu granuloame obstructive, toaleta bronșică reprezintă un act terapeutic capital. Se intervine bronhoscopic sub anestezie locală și mai eficient sub anestezie generală, periodic, la 15—20 de zile; se excizează țesutul înmugurit granulomatos, se repermeabilizează sau se mărește orificiul fistular, se exprimă prin compresiune pe pereții traheobronșici masa cazeoasă ganglionară. Obținerea repermeabilizării bronhiilor ameliorează deficitul funcțional, determină dispariția condensărilor și împiedică instalarea stenozelor ireversibile bronșice sau a bronșiectaziilor retrostenotice. În stenozele traheei sau a bronhiilor mari produse de compresiune asupra pereților prin ganglioni cazeificați se intervine prin puncții transbronșice, la nivelul peretelui fluctuent. Bronhoscopia reprezintă în acest stadiu al tuberculozei metoda activă de tratament și de prevenire a sechelelor bronhopulmonare ireversibile.

În stenozele traheei și a bronhiilor primitive, ale intermediarei, după leziuni ulcerovegetante (întîlnite în cazuistica serviciului de bronhologie în ultimii 20 de ani) mutilante local, parenchimatos și funcțional, terapia pe bornhoscop prin dilatații a permis recalibrarea lumenului, ca amendarea sindromului obstructiv funcțional prezent în timpul stenozei (14).

c) *În insuficiența respiratorie* acută determinată de obstrucții traheobronșice, în supurații bronhopulmonare grave, mucoviscidoză, în traheobronșitele fibroplastice, în aspirațiile sucului gastric la comatoși, în rupturi de chisturi hidatice, cu inundarea arborelui bronșic, în inundarea bronșică din empieme sau pleurezii fistulizate, se impune bronhoaspirația de urgență, cu dezobstrucția și liberarea funcțională traheobronșică (14). Bronhoaspirațiile pot fi repetate, iar în cazul mucoviscidozei, proteinozei alveolare, plămînului crescătorilor de păsări, în unele forme de astm sau bronhopatii obstructive, aplicarea lavajului bronhoalveolar repetat periodic, cu ser fiziologic și cu mucolitice, aduce ameliorări funcționale respiratorii și evită unele complicații ireversibile. Obstrucțiile traheobronșice postoperatorii, în general după intervenții pe torace, întîlnite în special în primele 72 de ore, beneficiază de aspirațiile bronhoscopice: se urmărește stadiul zonei rezecate bronșice, se aspiră dopurile mucoase și secrețiile care blochează bronhiile, se adrenalinizează mucoasa edemațiată, se înlătură uneori blocaje bronșice limitate sau extinse, date de cheaguri, organizate intrabronșic, postoperator (14).

d) *Papilomatoza laringotraheală* la copii și mai rar prezentă la adult permite tratamentul local, cu excizia formațiunilor pe bronhoscop. Se eliberează astfel lumenul glotic, se repermeabilizează traheea, se evită traheotomia. Intervențiile sînt repetate, în funcție de rapiditatea proliferării, sub urmărire atentă, funcțională, respiratorie; urmărirea și tratamentul durează uneori ani, pînă la dispariția proliferării. Aceeași terapeutică se aplică și în procesele limitate polipoase traheobronșice, cu urmărire endoscopică în timp a zonelor de implantare a procesului, pentru excizia unor recidive sau descoperirea unei eventuale malignizări (17).

e) *Tratamentul stenozelor traheale după traheotomii, traumatisme, intubații traheale* prelungite reprezintă un capitol important al tratamentului bronhologic. Urmărirea endoscopică a acestor bolnavi se impune pentru vizualizarea vindecării rupturii sau traheostomei, pentru dezobstrucția dată de țesutul de granulație, pentru urmărirea stenozelor care se organizează. Urmărirea endoscopică postintubații prelungite, operatorii, la 70 de bolnavi care au avut intervenții toracice, ca și a 33 de cazuri cu stenoze traheale după traheotomii și intubații, sau cu stenoze traheale organizate, a impus frecvent excizia țesutului de granulație sau dilatații ale zonelor stenozante cu bujii sau cu bronhoscop calibrat stadiului stenozelor (14) (fig. 1.5.6.4 și 5).

Tratamentul bronhologic s-a impus la multe cazuri, din imposibilitatea de a se practica terapia chirurgicală și din cauza insuficienței respiratorii grave prezente. Tratamentul prin dilatație aplicat în asemenea cazuri a rezolvat, la mulți bolnavi, funcțional stenoza instalată și a evitat insuficiențele respiratorii grave la bolnavii care nu mai puteau beneficia de intubații și asistare respiratorie, datorită stenozelor foarte strînse și întinse din axul traheei.

f) *Tumorile traheale sau bronșice* impun tratamentul bronhologic dezobstructiv în scop funcțional sau terapeutic. Se intervine prin dezobstrucție prin excizii repetate ale tumorii, cu rezultate funcționale respiratorii și

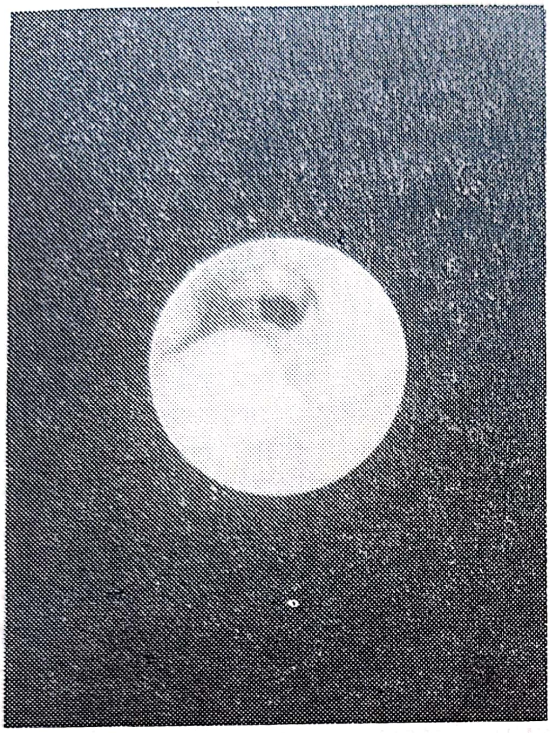


Fig. 1.5.6.4. — Imagine endoscopică a stenozei traheei, cu țesut de granulație după intubație prelungită.

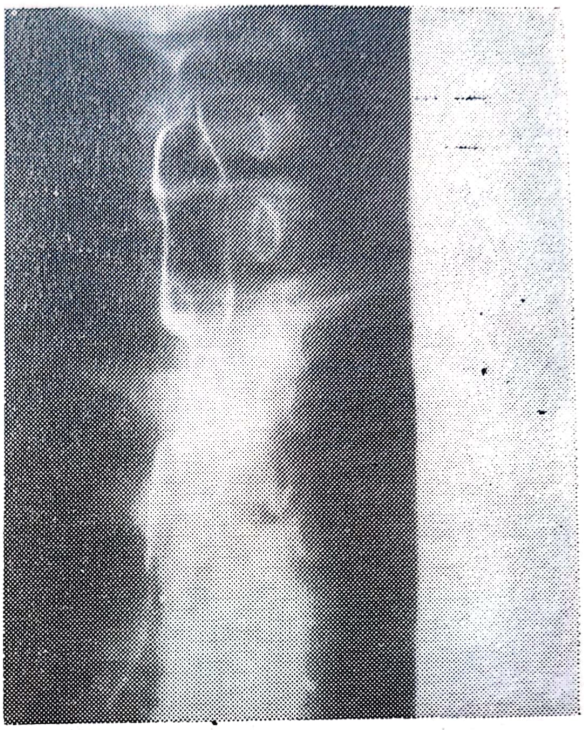


Fig. 1.5.6.5. — Gradul stenozei și întinderea în axul traheei după intubație prelungită.

clinice favorabile la cazurile la care nu există indicații chirurgicale, datorită întinderii procesului, a stării clinice precare, a aspectului histologic, a refuzului intervenției chirurgicale sau ca tentativă de vindecare integrală a bolii pe cale endoscopică. Pe cazuistica tratată — 11 bolnavi cu

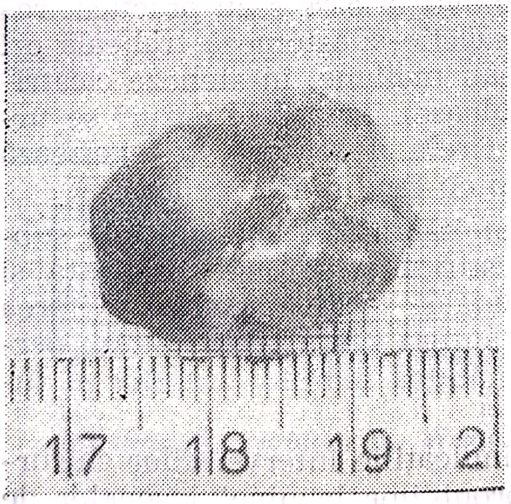


Fig. 1.5.6.6. — Proces tumoral traheal (amiloidoză primitivă) excizat.

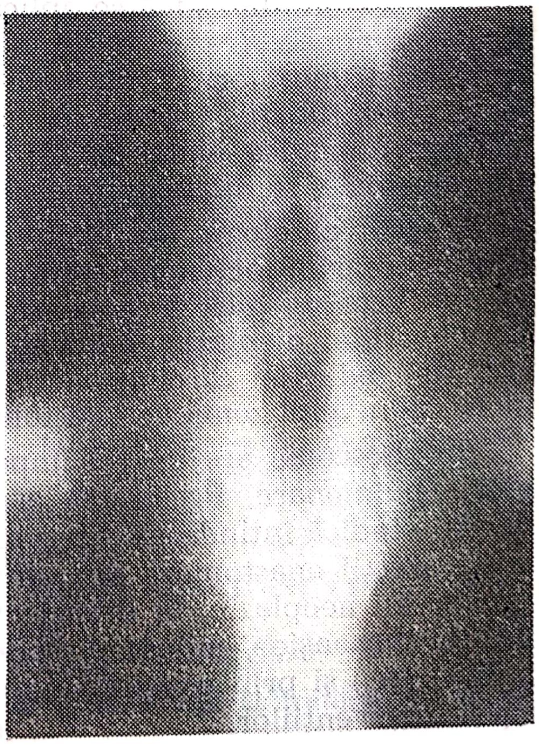


Fig. 1.5.6.7. — Obstrucția traheei prin același proces.

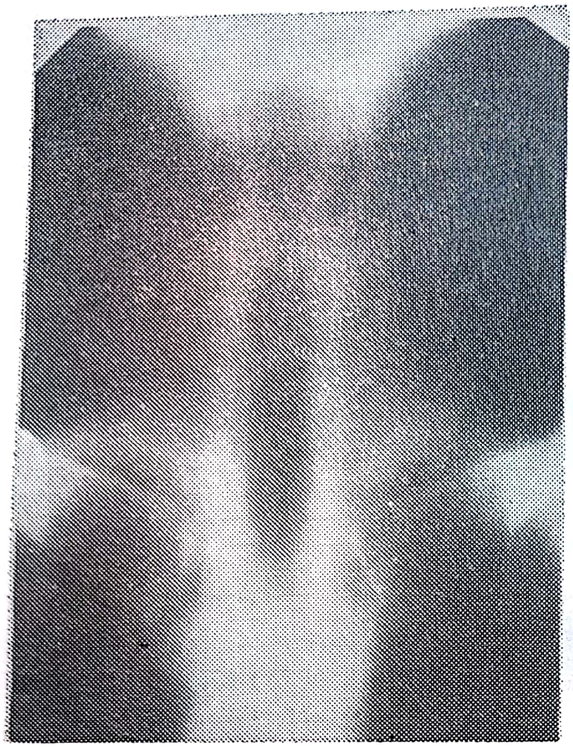


Fig. 1.5.6.8. — Aspectul traheei la 40 de luni de la excizia tumorii.

tumori primitive traheale, 8 bolnavi cu carcinoame traheobronşice, 6 cazuri cu tumori carcinoide sau cilindrom traheal, 13 cazuri cu tumori carcinoide sau cilindrom bronşic — rezultatele au fost variate în funcţie de întinderea procesului, starea clinică.

În cele 19 cazuri cu tumori primitive traheale sau traheobronşice s-a obţinut la un bolnav vindecarea după 5 ani de la excizia procesului, iar la ceilalţi s-a obţinut reechilibrarea funcţională şi menţinerea în viaţă între 2—12 luni după excizii repetate, uneori în asociere cu cobaltoterapie.

În cazurile cu tumori carcinoide şi cilindrom traheal sau bronşic s-au realizat vindecări prin excizii la 6 bolnavi, iar în 13 cazuri din cauza refuzului intervenţiei chirurgicale sau a formelor extinse traheale, bronşice şi parenchimatoase, prin excizii repetate, periodice s-au obţinut supravieţuiri cu beneficii funcţionale respiratorii şi clinice, cu durată de 1—10 ani, la 11 bolnavi care au avut continuitate în tratament (14, 17).

La obs. P.C., 21 de ani, cu proces tumoral obstructiv traheal în cadrul unei amiloidoze, excizia endoscopică a formaţiunii (fig. 1.5.6.6 şi 7) a permis repermeabilizarea traheei şi vindecarea locală (fig. 1.5.6.8).

Terapia bronhologică se aplică şi la bolnavii la care s-au practicat rezecţii pulmonare (rezecţie autonomă sau rezecţie-anastomoză traheală ori bronşică a unor forme tumorale benigne sau maligne, în stenoze cicatriceale postintubaţii, traumatice sau tuberculoase). În aceste cazuri se urmăreşte dinamica endoscopică, se extrag firele de sutură, se excizează granuloamele, se dilată zonele stenozate sau cu tendinţă la stenoză.

Această patologie postoperatorie, prelungită uneori, cu multiple substraturi morfofuncţionale endobronşice justifică şi impune asistenţa şi terapia bronhologică postoperatorie, imediată şi tardivă, pentru evitarea complicaţiilor displazice datorite firelor de sutură sau a probabilităţii persistenţei inducţiei carcinogenetice din vecinătatea sediului anterior al tumorii, la nivelul zonei de anastomoză.

Bronhoscopia are un rol important în indicaţiile intervenţiilor chirurgicale pulmonare. Precizarea aspectului bronhiilor la nivelul zonelor de rezecţie indică întinderea intervenţiei — de la lobectomie la pneumonectomie, rezecţii anastomoze sau contraindică intervenţia din cauza extinderii procesului neoplazic. În bronşiectazii limitate, pneumonii repetate, fistule esotraheobronşice, endoscopia poate preciza cauza (procese tumorale, corpi străini etc.) şi prin completarea datelor prin bronhografie se poate indica tipul intervenţiilor.

Indicațiile prognostice ale bronhoscopiei sînt complementare celor diagnostice și terapeutice. Repetarea bronhoscopiilor indică regresia leziunilor evolutive, agravarea și — la unele cazuri — apariția unor leziuni ireversibile. Urmărirea are un rol prognostic și preventiv și permite adaptarea terapiei în funcție de evoluția leziunilor locale.

Introducerea în practica bronhologică a fibrobronhoscopului a deschis o eră nouă în diagnosticul precoce al leziunilor bronșice periferice, în special al cancerului bronhopulmonar. Indicațiile pentru bronhoscopul rigid rămîn însă prezente și astăzi și, în anumite situații, ele nu pot fi înlocuite de fibrobronhoscop, ca în: terapia corpilor străini și a bronholiților, prin protecția care o asigură arborelui bronșic la extragerea corpului străin și prin o mai bună prevenire a complicațiilor potențiale:

— în hemoptiziile medii și masive, prin posibilitatea de aspirație și tamponament endobronșic;

— în investigațiile la copii mici;

— în procesele tumorale traheale și pe bronhiile mari, pentru biopsii eficiente și pentru terapia dezobstructivă funcțională sau terapeutică aplicată unor cazuri;

— în tumorile vasculare.

Prin flexibilitatea sa, fibrobronhoscopul — în absența unei anestezii generale — este de ales la bolnavii care pun probleme mecanice la intubație: gît scurt, redoarea cefei, dantura completă cu dinții lungi, la cei cu modificări de statică traheală și bronșică. În plus, indicațiile de elecție ale fibrobronhoscopiei sînt: leziuni periferice ale lobilor superiori, hemoptizii limitate, în timpul ventilației mecanice pentru urmărirea zonei de inserție a balonetului sondei și a eliberării de secreții bronșice, în procesele periferice limitate, în lavajul bronșic selectiv (18).

În concluzie, indicațiile pentru bronhoscopia cu tub rigid sau fibrobronhoscopie trebuie considerate diferențiat. Experiența bronhologului va decide care instrument să fie ales, bronhoscop rigid sau fibrobronhoscop, în cazul înzestrării complexe a serviciului în funcție de indicația de elecție, pentru randament maxim al metodei și pentru evitarea complicațiilor.

BIBLIOGRAFIE

1. **Mangiulea V.** — Studiul avantajelor și dezavantajelor anesteziei generale în bronhologie, Temă plan, 1966.
2. **Lemoine J. M.** — Pathologie bronchique, C. Doin, Paris, 1956.
3. **Melon J.** — Acta Oto-Rhino-Laring. belg., 1979, **33**, 1.
4. **Friedel H.** — Bronches, 1964, **14**, 1, 91.
5. **Hattori S., Matsuda M., Sugijama T., Matsuda H.** — Dis. Chest. 1964, **45**, 2, 199.
6. **Andersen H. A.** — Chest, (suppl.), 1978, **73**, 5, 734.
7. **Schiessle W., Bianchi L., Westerhausen M., Starnitzky S.** — Bronches, 1965, **15**, 167
8. **Simicek C.** — Bronches, 1967, **17**, 257.
9. **Kirsch M.** — Bronches, 1971, **21**, 27.
10. **Friedel H.** — Bronches, 1965, **15**, 62.
11. **Toty L., Personne C., Colchen A., Leroy M., Vourc'h G.** — Rev. franç. Mal. Resp., 1980, 3, 201.
12. **Gorenstein A., Nell III H. B., Sanderson D. R.** — Ann. Otol., 1976, **85**, 670.
13. **Mangiulea V., Duțu Șt.** — Bronches, 1975, 25, 26.
14. **Mangiulea V.** — Contribuții bronhologice la diagnosticul și tratamentul afecțiunilor traheale. Temă de cercetare, 1980.

15. **Mangiulea V.** — Bronches, 1967, **17**, 34.
16. **Mangiulea V.** și colab. — J. franç. Méd. Chir. thor., 1968, **22**, 713.
17. **Mangiulea V.** — Contribuții bronhologice la diagnosticul și tratamentul carcinoidului bronșic. Temă de cercetare, 1978.
18. **Mangiulea V.** — Bronchopneumologie, 1977, **27**, 11.

1.5.7. EXPLORAREA BIOCHIMICĂ

Patologia aparatului respirator posedă o simptomatologie proprie, evidențiabilă biochimic, deosebit de redusă, în special dacă se compară cu cea a ficatului, a rinichiului sau glandelor endocrine. Majoritatea simptomatologiei biochimice în bolile aparatului respirator este rezultatul fie al repercusiunii procesului patologic pulmonar asupra altor organe, fie al unor boli asociate, care au implicații pulmonare.

În această situație, o prezentare a explorării biochimice în pneumologie trebuie să cuprindă: a) investigația biochimică specifică unor boli pulmonare; b) investigația biochimică a secreției bronșice; c) investigația biochimică a lichidului pleural; d) supravegherea biochimică a unor tratamente în pneumologie; e) investigarea unor implicații biochimice extrapulmonare.

a) Investigația biochimică specifică unor boli pulmonare. Unele boli pulmonare prin factori genetici manifestă o exprimare biochimică a deficitului genetic, așa cum este cazul emfizemului, astmului, mucoviscidozei; în aceste boli, identificarea componentei biochimice care exprimă deficitul genetic aduce un aport prețios la diagnostic și la clarificarea mecanismului patogenic, contribuind adeseori esențial la precizarea prognosticului și tratamentului.

În alte boli pulmonare cronice (cum sînt sarcoidoza și cancerul bronhopulmonar), anumite teste biochimice se pozitivează cu frecvență mare, ceea ce recomandă includerea lor în bateria de explorări obligatorii în vederea precizării diagnosticului.

Inhibitorul alfa-1-antitripsinic (IAT) este o proteină globulară cu greutate moleculară 54 000 daltoni (3,5 S la ultracentrifugare), conține 14% glucide și este termolabilă. Este prezentă în serul sanguin și, prin electroforeză, migrează cu fracțiunea alfa-1. Așa cum indică denumirea, IAT are capacitatea de a bloca activitatea tripsinei și altor proteinaze, cum sînt cele lizozomale. Rolul fiziologic al IAT este de a asigura inhibiția enzimelor proteolitice eliberate de fagocite — și în primul rînd de macrofagele alveolare — ca urmare a endocitării agenților patogeni (bacterii, virusuri etc.). Deficitul în IAT duce la acumularea locală, la nivelul zonelor de infecție bronșică, a proteinazelor lizozomale, rezultînd degradarea fibrilelor elastice din parenchimul pulmonar.

Relația dintre deficitul în IAT și lezarea parenchimului pulmonar a fost demonstrată încă din anul 1963 de către Laurell și Eriksson, care au semnalat asocierea dintre deficitul în IAT și emfizemul pulmonar: 80% dintre bărbații și 50% dintre femeile cu deficit sever în IAT prezintă semne clinico-radiologice de emfizem pulmonar (v. emfizemul pulmonar).

Deficitul în IAT la nivelul țesutului pulmonar este rezultatul unui deficit seric și el poate fi estimat prin dozarea concentrației serice în IAT la subiecții de testat.

Deficitul în IAT este transmisibil ereditar. Fenotipul PiZ *(proteinase inhibitor Z phenotype)* sau „fenotipul ZZ“, asociat cu formele severe de emfizem apărute la vîrste tinere, este expresia alelei *PiZ,* una dintre cele peste 20 de alele codominante, autosomale, care coordonează sinteza factorilor proteinici cu potențial de inhibitori proteinazici. Proteina Z, a cărei sinteză este coordonată de alela *PiZ,* este lipsită de capacitate inhibitorie antiproteinazică și constituie numai 5—15% din concentrația serică a IAT la subiecți normali, în timp ce la emfizematoși poate depăși 85% din totalul IAT seric.

Fenotipul MM, în care forma „activă“ de IAT constituie peste 84%, reprezintă „*normalul*“, adică varianta genetică prezentă la marea majoritate (peste 90%) a populației. La acești subiecți, 1 ml ser poate inhiba activitatea a 0,8—1,6 mg tripsină. Forma „*heterozigotă*“ MZ reprezintă între 3 și 9% dintr-o populație (cu variații de la o națiune la alta) și 1 ml din serul sanguin al acestor subiecți poate bloca activitatea a 0,2—0,8 mg tripsină. „*Homozigoții*“ ZZ reprezintă sub 0,5% (1:200) dintr-o populație, iar 1 ml din serul lor sanguin nu poate inhiba mai mult de 0,2 mg tripsină cristalizată.

Concentrația serică a IAT poate fi evaluată prin metode imunologice sau enzimatice. Metoda imunologică (imunodifuzie radială tip Mancini) identifică componentul M al IAT cu ajutorul unui ser imun anti-M. Metoda enzimatică determină activitatea inhibitorie antitripsinică a serului total. Cu ajutorul acestor metode se poate preciza dacă subiectul testat este „normal“, „heterozigot“ (cu deficit moderat în IAT) sau „homozigot“ (cu deficit accentuat în IAT).

IAT este sintetizat la nivelul ficatului. *Deficitul* în sinteza *IAT* poate fi *moștenit* sau poate fi *dobîndit,* ca urmare a unei alterări hepatice. Rezultă deci că — la bolnavii cu deficit în IAT — trebuie precizată și starea funcțională a ficatului (TGO, TGP, reacția timol, beta-lipoproteine, electroforeză), pentru a se lua măsurile terapeutice corespunzătoare. De cele mai multe ori, la bolnavii cu deficit în IAT dobîndit, refacerea funcției hepatice antrenează atît dispariția deficitului în IAT, cît și reechilibrarea reactivității pulmonare la agenții patogeni.

Histamina este unul din principalii mediatori chimici ai bronhospasmului. În plămîn ea este prezentă — sub formă de complexe cu heparina — în granulele mastocitelor dispuse de-a lungul axelor conjunctivo-vasculare. Din mastocite, histamina este eliberată ca urmare a reacției dintre antigenul specific și anticorpii (Ig E, Ig G) fixați pe mastocit (v. astmul bronșic).

O reacție similară, cu liberarea de histamină, manifestă și leucocitele circulante (periferice) ale subiecților sensibilizați atopic: puse *in vitro* în prezența antigenului sensibilizant, aceste leucocite eliberează histamină, care poate fi evidențiată și dozată fie prin metode fiziopatologice (contracția mușchilor netezi), fie — cu mai multă precizie — prin metode chimice. Aceste teste, practicate cu o gamă largă de alergene, permit identificarea antigenului sensibilizant în cazul bolnavilor cu manifestări clinice de bronhospasm alergic.

Angiotensin-convertaza este o enzimă prezentă în serul sanguin și utilizată în diagnosticul sarcoidozei, boală polisistemică cu variate manifestări clinice.

În 1975, J. Lieberman — în cursul unui studiu privind activitatea angiotensin-convertazei în serul uman — a observat o creştere semnificativă a activităţii acestei enzime în sîngele bolnavilor cu sarcoidoză.

Angiotensin-convertaza este o carboxipeptidază dipeptidică ce clivează reziduurile C-terminale dipeptidice. Metoda curent aplicată (Lieberman, 1975) foloseşte tripeptidul hipuril-L-histidil-L-leucina ca substrat. Activitatea enzimei este inhibată în prezenţa EDTA şi a veninului de şarpe; enzima necesită prezenţa unui anion (Cl^-) pentru a fi activă. Este prezentă în ser, unde poate fi testată, însă plămînul conţine concentraţii de 30 de ori mai mari. Se consideră că este localizată în veziculele pinocitare din macrofagele alveolare sau din celulele endoteliale ale capilarelor sanguine pulmonare şi acţionează, la nivelul circulaţiei pulmonare, asupra structurii decapeptidice a angiotensinei I, pe care o transformă în angiotensină II octapeptidică ca urmare a hidrolizei dipeptidului histidil-leucină.

Nivelul seric al angiotensin-convertazei este puternic crescut în sarcoidoza activă netratată (13,67±2,26 u.i.) şi se înscrie în valorile normalului (7,6±2,01 u.i.) în cazul sarcoidozelor sub tratament cortizonic sau în remisiune spontană. Peste 87% dintre sarcoidozicii cu forme active au valori serice ale angiotensin-convertazei de 2—5 ori mai mari decît normalii, iar activitatea serică scade masiv (pînă la valori normale) după instituirea cortizonoterapiei. În astm, bronşită cronică, tuberculoză, pneumopatii interstiţiale primitive difuze, histiocitoză X şi alte boli pulmonare degenerative, valorile angiotensin-convertazei serice sînt în limite normale; în pneumoconioze, cam 55% dintre bolnavi prezintă valori moderat crescute ale enzimei (11,6 u.i.).

Rezultă că determinarea concentraţiei serice a angiotensin-convertazei poate fi de real folos pentru confirmarea diagnosticului de sarcoidoză şi poate constitui o mărturie precisă a eficacităţii tratamentului instituit.

Activitatea galactozil-transferazică a serului în procesele maligne, inclusiv cancerul bronhopulmonar, a fost propusă de Podolsky şi Weiser (1975) ca un test enzimatic de evidenţiere a factorilor oncofetali. Galactozil-transferaza este o enzimă detectabilă la nivelul membranelor celulare, fiind implicată în recunoaşterea şi adeziunea intracelulară. Ea este prezentă, sub formă solubilă, în serul sanguin, lichidul cefalorahidian şi lichidul amniotic. În bolile maligne, activitatea galactozil-transferazică a serului este crescută faţă de normal, datorită apariţiei unei noi galactozil-transferaze, izoenzima II (GP-II), separabilă electroforetic în gel de poliacrilamidă. Izoenzima GP-II nu este identificabilă în serul persoanelor normale sau suferind de afecţiuni neoncogene.

Metoda de determinare a izoenzimei GP-II este radioizotopică, fiind relativ laborioasă şi necesitînd aparatură şi reactivi speciali (Podolsky şi Weiser, 1975).

Prezenţa GP-II în serul canceroşilor confirmaţi histologic a fost constatată în peste 71% din cazuri (valori medii: 4,9±1,9 unităţi), dintre care: la toţi bolnavii cu sarcom de prostată, la 83% dintre bolnavii cu adenocarcinom pancreatic, la 75% din cei gastrici, la 73% din cei cu adenocarcinom al colonului, la 65% dintre cazurile cu cancer bronhopulmonar etc. Testul a fost negativ în melanoame (2 cazuri) şi osteosarcom (1 caz) (Podolsky şi colab., 1978).

Posibilitatea de confirmare a cancerului bronhopulmonar prin această metodă este estimată la 65% din cazuri: în studiile efectuate nu s-a făcut însă o diferențiere în funcție de tipul histopatologic al procesului malign și nici în funcție de stadiul bolii.

b) **Investigația biochimică a secreției bronșice.** Secreția bronșică este produsul celulelor calciforme și glandelor seromucoase din peretele bronșic, la care se adaugă fluidul de transsudare epitelială. Secreția bronșică este deci constituită dintr-o fază solidă, de consistență fibrilară, și o altă fază lichidă. Această structură bifazică îi conferă capacitatea de aderență, potențialul de captare a particulelor prin tensioactivitate de suprafață, precum și elasticitatea sa deosebită, care asigură atît prezervarea organizării sale reticulare, cît și mobilizarea prin cilii celulelor epiteliale.

Faza solidă a secreției bronșice conține mucopolizaharide bogate în acizi sialic și neuraminic, fibre de mucoproteine, precum și de acid dezoxiribonucleic, provenite din nucleii leucocitelor dezintegrate. Mucoproteinele constituie cam 60—70% din compoziția mucusului fibrilar și au o greutate moleculară mare (5×10^5 daltoni). Ele sînt formate din lanțuri de glicani sulfatați glucozaminici, care conțin galactozamină, fucoză, acid neuraminic. Lanțurile sînt dispuse în jurul unui ax central, constituit din 3 polipeptide, ale căror reziduuri serinice și treoninice se leagă cu extremitățile reducătoare ale glucozaminei și galactozaminei. Conținutul ridicat în glicocol, alanină și prolină al polipeptidelor axiale fac ca structura moleculei complexe de mucină să prezinte cudări bruște și numeroase ramificații periferice datorate glicanilor fixați de-a lungul axului central.

În afară de mucopolizaharide, secreția bronșică conține o serie de proteine, ca imunoglobulina A secretorie, imunoglobuline G serice și o serie de enzime (lactoserina, kalicreina, esteraza, galactozaminidaza, fucozidaza, arilsulfataza etc.).

Glicanii bogați în glucoză, acid neuraminic și sulfatanți asigură atît conținutul bogat în apă al secreției bronșice, cît și realizarea legăturilor intermoleculare care realizează structura în rețea.

Structura fibrilară și vîscozitatea mucusului sînt dependente de prezența anumitor tipuri de glicani. Astfel, sialomucinele — sintetizate în glandele bronșice prin intermediul sialotransferazei — asigură o fluidificare a secreției bronșice, iar sulfamucinele care se formează în celulele calciforme și în acinii seroși ai glandelor bronșice, sub influența sulfatransferazelor, realizează o creștere a vîscozității secreției. Sulfamucinele fixează kininele plasmatice, inhibînd acțiunea bronhospastică a acestora.

În diferite condiții, secreția bronșică se modifică atît cantitativ, cît și calitativ, schimbîndu-și comportamentul reologic, ca urmare a creșterii vîscozității și reducerii concomitente a elasticității. Acțiunea iritanților (poluanților) atmosferici duce inițial la o reducere a secreției de mucus, pentru ca ulterior acesta să fie secretat în exces. Iritațiile persistente favorizează dezvoltarea florei bacteriene, antrenînd procesele inflamatorii de bronșită.

Bronșita cronică se însoțește de o secreție bronșică cu vîscozitate crescută, caracterizată printr-un conținut proteinic mult mărit și o proporție mare de acid sialic în faza solidă a secreției. Ambele componente pot fi dozate chimic, fapt care face posibilă urmărirea compoziției sputei la bolnavii supuşi unei terapii secretolitice (bromhexin, chimotripsină etc.). Dozarea conţinutului proteic trebuie să fie făcută cu metode suficient de sensibile (reactivul biuret, Kjeldahl, ninhidrină). Asemenea dozări de proteină trebuie să însoţească şi determinările de imunoglobuline (A, G) în secreţia bronşică, pentru a putea raporta la un anumit parametru al fluidului bronşic titrul de Ig găsit.

Secreţia bronşică, ce însoţeşte bronşitele cronice, conţine de asemenea numeroase detritusuri leucocitare, fibre de ADN şi alte componente celulare, printre care proteazele şi lizozimul de origine fagocitară. Dozarea acestor enzime poate da indicaţii, deseori preţioase, privind stadiul reacţiei inflamatorii, efectul antibioterapiei, reactivitatea imună etc.

Tot ca rezultat al inflamaţiei cronice bronşice, ca urmare a hiperemiei mucoasei bronşice, trec în secreţii o serie de elemente serice, printre care fibrinogenul şi imunoglobulinele G, ambele dozabile. Prezenţa fibrinogenului duce la accentuarea vîscozităţii secreţiei, iar concentraţiile crescute în IgG fac ca raportul IgG/IgA în secreţie să capete valori apropiate de unitate.

Mucoviscidoza este o exocrinopatie difuză, deseori de cauză ereditară, caracterizată prin secreţii de mucus vîscos la nivelul bronhiilor şi traheei, dar şi în glandele salivare, esofag, duoden, vezicula biliară, ficat, pancreas. Saliva, lacrimile şi transpiraţia prezintă o concentraţie de clorură de sodiu în exces, a cărei secreţie este influenţabilă prin hormonul mineralocorticoid. Dozarea NaCl (în special a clorului) în sudoare şi evaluarea scăderii eliminării sale, ca urmare a tratamentului cu mineralocorticoizi, permite diagnosticarea bolii.

Mucoviscidoza este o boală transmisibilă ereditar autosomal recesiv şi, la homozigoţi, se caracterizează prin apariţia — încă din copilărie — a ileusului meconial, malnutriţiei, insuficienţei pancreatice sau infecţiilor respiratorii repetate, de multe ori cu evoluţie letală. La heterozigoţi, complicaţiile se manifestă mai tîrziu, iar evoluţia letală este rară. Bronşitele la aceşti tineri se însoţesc de bronhoree importantă, cîteodată purulentă. Secreţia bronşică are o compoziţie proteinică crescută şi un conţinut mare în NaCl. Rezultatele determinărilor de NaCl sînt însă influenţabile prin numeroşi factori, ca ingestia de sare şi starea funcţională a suprarenalei, ceea ce face ca testul să nu permită o discriminare suficientă pentru recunoaşterea heterozigoţilor; el permite însă depistarea homozigoţilor.

c) **Investigaţia biochimică a lichidului pleural.** Diagnosticul etiologic al revărsatelor pleurale se bazează pe date clinice, radiologice, anatomopatologice şi microbiologice. Investigaţia biochimică procură date asupra mecanismului de formare a revărsatelor, precizînd conţinutul lor în proteine, glicoproteine, enzime etc. Într-un singur caz — cel al tumorii primitive de pleură *(pleurezie cu mezoteliom)* — testele biochimice pentru *acidul hialuronic* sînt specifice pentru diagnostic.

Proteinele, în lichidele pleurale, au concentraţii variate, în funcţie de natura revărsatului pleural. Acesta are un conţinut mare de proteine (>45 g/litru) în cazul pleureziilor tuberculoase şi au un conţinut mai redus (35—40 g/litru) în pleureziile maligne. Revărsatele pleurale la cardiaci au un conţinut proteic încă mai scăzut, atingînd rareori 33—35 g/litru.

Electroforeza și imunoelectroforeza lichidului pleural nu aduc date deosebit de relevante.

În lichidele neoplazice au fost identificate concentrații crescute (133±14 mg/100 ml) de orosomucoid. De asemenea, concentrațiile de peste 200 mg/100 ml de haptoglobină, cele de peste 114 mg/100 ml de alfa-2-macroglobulină și cele de peste 65 mg/100 ml de hemopexină pledează pentru o pleurezie canceroasă.

Prezența unei concentrații sub 200 mg/100 ml de alfa-1-antitripsină pledează pentru o pleurezie necanceroasă.

Bilirubina în revărsatul pleural, în concentrații de peste 20 mg/litru, elimină originea cardiacă sau tuberculoasă a procesului (este esențial însă ca revărsatul pleural să nu prezinte hemoliză, pentru a evita obținerea de rezultate fals crescute).

Colesterolul, în concentrații de peste 40 g/litru, semnifică existența unei „pleurezii cu colesterol“. Orice dozare de colesterol trebuie însoțită și de o determinare a lipidelor totale, pentru a permite un diagnostic diferențial (astfel, de exemplu, chilotoraxul arată un conținut în colesterol sub 1 g/litru și o creștere importantă, de pînă la 14%, a lipidelor totale).

Glucoza variază în limite foarte mari, ceea ce face să fie nesemnificativă. Numai valorile extreme dau indicații utile: pleurezia reumatismală are un conținut în glucoză foarte mic (sub 20 mg/100 ml), în timp ce pleurezia mecanică prezintă o concentrație foarte mare de glucoză în revărsat (peste 0,1 g/100 ml), iar cea tuberculoasă concentrații medii (50 mg/100 ml).

Enzimele nu sînt semnificative pentru definirea tipului de revărsat pleural. Totuși, prezența fosfatazei acide indică o patologie de origine prostatică, în timp ce prezența alfa-amilazei semnifică o etiologie corelabilă cu pancreatita cronică.

Prezența LDH a ridicat probleme controversate, considerîndu-se că ar prezenta valori crescute în exsudatele maligne. Determinările efectuate sistematic au demonstrat că valorile mari ale LDH în revărsate, comparativ cu cele din ser, se constată în 67% în cazurile de pleurezii neoplazice, în special în procesele maligne cu evoluție rapidă; totodată scăderea concentrației LDH poate constitui mărturia unei chimioterapii eficiente. Specificitatea determinării LDH în revărsate fiind limitată prin prezența hemolizei și a turbidității lichidului, rezultă că procentul de teste sigur pozitive în pleureziile canceroase nu este deosebit de mare.

Studiul izoenzimelor LDH în revărsatele pleurale a arătat că izoenzima III (gamma) se află în concentrație mult mai mare (peste 80 u.i., depășind 30% din activitatea LDH totală) în lichidele pleureziilor maligne, comparativ cu concentrația în serul acelorași subiecți.

În ceea ce privește activitatea colinesterazică a lichidului pleural, există indicații că o activitate în limite normale poate exclude originea malignă a pleureziei.

Activitatea fosfatazică alcalină crescută a lichidului nu indică neapărat prezența unui proces malign, deoarece multe dintre exsudatele inflamatorii se însoțesc de asemenea modificări.

d) **Supravegherea biochimică a unor tratamente în boli pulmonare cronice.** O serie de scheme terapeutice aplicate timp îndelungat — corticoizi, antibiotice, citostatice — în unele afecțiuni pulmonare cronice pot avea efecte secundare asupra funcției renale, funcției hepatice sau funcției endocrine.

Pentru prevenirea instalării ireversibile a unor leziuni de organ în cursul acestor tratamente este necesară o „supraveghere biochimică" periodică (la 2—3 săptămîni) a funcționalității organelor respective de-a lungul terapiei.

Funcța suprarenalei, în cazul cortizonoterapiei prelungite, este de urmărit prin dozarea cortizolului (metoda radioizotopică), a 17-cetosteroizilor și hidroxisteroizilor urinari. Aceste determinări trebuie făcute după întreruperea cortizonoterapiei. Atunci cînd suprarenala prezintă un deficit în secreția glicocorticoizilor, testele se aplică și după administrarea de ACTH, pentru a putea evalua răspunsul suprarenalei.

Funcționalitatea hepatică se urmărește biochimic prin cîtiva parametri obișnuiți, printre care: transaminazele serice (TGO și TGP) care pot evidenția suferința hepatocitului, sideremia și reacția timol care informează asupra parenchimului hepatic, beta-lipoproteinele care exprimă capacitatea de sinteză hepatică etc.

Funcționalitatea renală se urmărește printr-un simplu sumar de urină. În cazuri mai deosebite devine utilă proba Romeo, care — pe baza *clearance*-urilor renale ale ureei și creatininei — poate aprecia diferențiat funcția glomerulară, capacitatea tubulară de epurare, potențialul de diureză și funcția renală globală.

Mușchiul cardiac este de supravegheat și biochimic, mai ales cînd simptomatologia clinică și electrocardiograma o indică. De obicei este suficientă urmărirea valorilor serice a trei enzime: LDH, CPK și TGO. În caz de infarct miocardic, titrul celor 3 enzime crește semnificativ.

Supravegherea biochimică este indicată — sub aspectul dozării nivelurilor sanguine și identificării metaboliților areactivi — și în cazul terapiei cu unele antibiotice cum sînt izoniazida și rifampicina. *Izoniazida,* spre exemplu, prin acetilare la nivelul ficatului, devine inactivă; și cum unii subiecți sînt „acetilatori rapizi", dozarea izoniazidei „libere", activă în ser devine obligatorie, pentru a modifica doza administrată în funcție de rezultatele testării. *Rifampicina* realizează la copii concentrații sanguine mai reduse, datorită unei resorbții și recirculări enterohepatice slabe; de asemenea, după aproximativ 2 săptămîni de tratament zilnic, nivelurile serice ale rifampicinei scad, ca urmare a metabolizării sale hepatice, într-o proporție mai mare. În aceste situații este utilă determinarea rifampicinemiei, care se poate executa prin metode bacteriologice sau spectrofotometrice (Păunescu și Stoinescu, 1969).

e) **Investigarea unor implicații biochimice extrapulmonare.** Bolile pulmonare cronice pot apărea la un organism cu deficite metabolice preexistente, sau se pot asocia ulterior cu asemenea dezechilibre metabolice. Acestea trebuie depistate și diagnosticate în vederea unui tratament adecvat.

Unele dintre cele mai frecvente asocieri privesc funcțiile endocrine: pancreasul, tiroida, hipofiza. În aceste cazuri, testele pentru diabetul zaharat, dar și dozările radioizotopice de hormon tiroidian, hipofizar etc. devin obligatorii.

Implicarea unor disfuncții hepatice și/sau renale asociate este de asemenea relativ frecventă în pneumologie, mai ales în cazul bolilor infecţioase cronice şi a altor boli ce necesită tratamente prelungite. În toate aceste cazuri este recomandabilă investigarea funcţiilor hepatică şi/sau renală (vezi mai sus).

Pentru alte boli extrapulmonare asociate urmează să se aplice, după caz, testele biochimice corespunzătoare.

BIBLIOGRAFIE

1. **Anastasatu C., Păunescu E., Morgenstern H., Burnea D.** — Corelaţii între deficitul de inhibitor alfa-1-antitripsinic şi unii factori de risc exogen la bolnavii cu BPOC, Med. internă (Buc.), 1977, **29**, 129.
2. **Cushman D. H., Cheung H. S.** — Studies in vitro of angiotensin-converting enzyme of lung and other tissues, în „Hypertension", Springer Verlag, Berlin, 1972, p. 532.
3. **Lieberman J.** — Elevation of serum angiotensin-converting-enzyme (ACE) level in sarcoidosis, Amer. J. Med., 1975, **59**, 365.
4. **Păunescu E., Dănălache-Dumitrescu M., Burnea D., Stoicescu P., Kercea V., Daniello I.** — Semnificaţia diagnostică şi prognostică a unor teste imunochimice în boli pulmonare cronice cu componentă imună, Probl. tuberc., 1979, XV, 253.
5. **Păunescu E., Stoinescu M.** — Dozarea spectrofotometrică şi bacteriologică a rifampicinei în produsele biologice, Ftiziologia (Buc.), 1969, **18**, 467.
6. **Păunescu E., Zaharescu C., Dănălache-Dumitrescu M.** — Investigaţii biochimice în boli pulmonare cronice cu componentă infecţioasă, Practica luptei antituberculoase, Institutul de ftiziologie, Bucureşti, 1980, p. 149—166.
7. **Podolsky D., Weiser M.** — Galactosyltransferase activities in human sera: detection of a cancer-associated isoenzyme, Biochem. Biophys. Res. Comm., 1975, **65**, 545.
8. **Podolsky D. K., Weiser M. M., Isselbacher K. J., Cohen A. M.** — A cancer-associated galactosyltransferase isoenzyme, New Engl. J. Med., 1978, **299**, 703.

1.5.8. EXPLORAREA IMUNOLOGICĂ

Explorarea imunologică, în general, constă în investigarea răspunsului imun provocat de o stimulare cu un antigen *(non-self)*, răspuns care se dezvoltă pe cele două linii: răspunsul mediat prin celule (limfocitul T) cu funcţii diferite (producătoare de limfokine, celule cu funcţie citotoxică, celulele cu memorie) şi răspunsul mediat de anticorpi (imunoglobuline) de diferite tipuri (Ig G, Ig A, Ig M, Ig E) elaboraţi de plasmocite, reprezentînd celulele terminus ale liniei B. Între cele două linii ale răspunsului imun există o cooperare celulară, care asigură dezvoltarea ambelor linii de răspuns faţă de acelaşi antigen (fig. 1.5.8.1) sau cu preponderenţa uneia dintre linii, în funcţie de unele particularităţi ale antigenului.

Dintre diversele sisteme şi aparate ale organismului, plămînul prezintă o importanţă deosebită din punct de vedere imunologic, datorită suprafeţei enorme de contact direct cu factorii din mediul extern pe de o parte şi cu factorii din sîngele circulant care irigă în întregime ţesuturile pulmonare prin circulaţia bronşică şi alveolară, pe de altă parte. Datorită acestei particularităţi, la nivelul plămînului sînt reprezentate toate mecanismele de reactivitate imună — atît celulare, cît şi umorale.

Mecanismele imunitare, mediate predominant prin anticorpi reprezentaţi de toate clasele de imunoglobuline, sînt prezente la nivelul *bronhiei*, unde împreună cu mecanismele nespecifice (mucus, bariera mucociliară) constituie „bariera“ bronhovasculară, iar la nivelul *alveolar*, mecanismele imune mediate predominant prin celule reprezentate de macrofagul alveolar și limfocite constituie, împreună cu factorii nespecifici (surfactantul alveolar), „bariera“ alveolocapilară (fig. 1.5.8.2).

Funcțiile sistemului imun sînt orientate spre păstrarea condițiilor de homeostazie prin neutralizarea sau distrugerea elementelor *non-self* (în special agenți infecțioși, apoi tumori, grefe). Cele mai multe dintre aceste reacții realizează o protecție cu efecte, în general, favorabile pentru organism. În anumite condiții, reacția față de *non-self* constă într-un răspuns amplificat, însoțit de lezarea disproporționată a țesuturilor gazdei, avînd deci un efect nociv, în care un rol important îl deține complementul. La polul celălalt al reactivității imune se situează stările de deficit imun. Desigur că între aceste două situații extreme există o serie întreagă de condiții intermediare care caracterizează răspunsul imun al organismului gazdei.

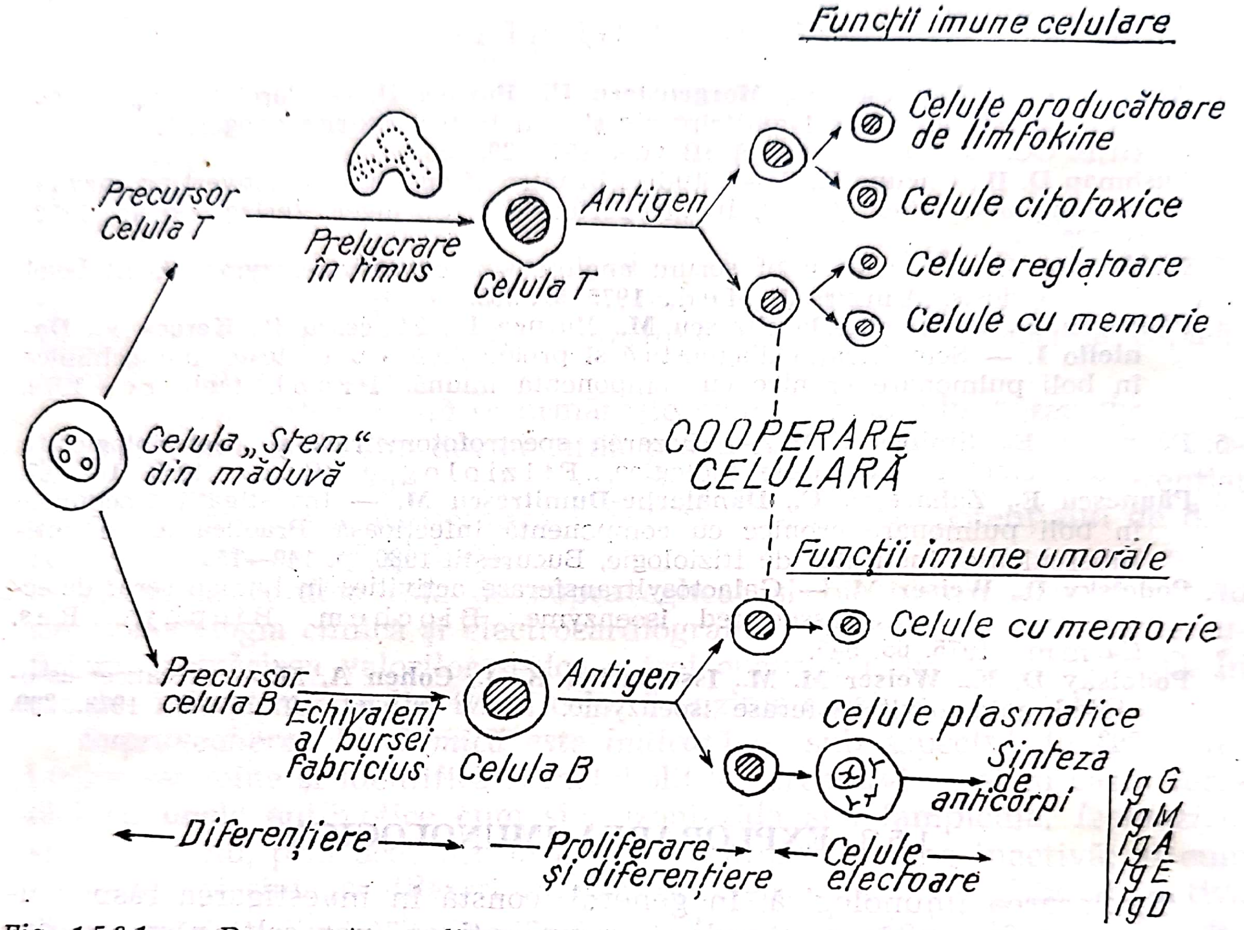

Funcții imune celulare
Precursor Celula T
Prelucrare în timus
Celula T
Antigen
Celule producătoare de limfokine
Celule citotoxice
Celule reglatoare
Celule cu memorie
Celula „Stem“ din măduvă
COOPERARE CELULARĂ
Funcții imune umorale
Celule cu memorie
Precursor celula B
Echivalent al bursei fabricius
Celula B
Antigen
Celule plasmatice
Sinteza de anticorpi
IgG
IgM
IgA
IgE
IgD
Diferențiere
Proliferare și diferențiere
Celule efectoare

Fig. 1.5.8.1. — Reprezentarea diagramatică a diferențierii, proliferării și funcțiilor efectoare ale limfocitelor T și B.

Obiectul explorării imunologice îl constituie, în general, investigarea tuturor componentelor răspunsului imun. În patologia pulmonară explorarea imunologică se adresează atît componentelor locale, cît și factorilor sistemici ai răspunsului imun.

Stadiul actual al cunoștințelor noastre asupra bolilor pulmonare arată că mecanismele imune pot fi identificate în aproape totalitatea bolilor pulmonare, cum sînt astmul, procesele infecțioase, alveolitele acute și cronice, fibrozante și granulomatoase, precum și tumorile pulmonare, iar mai recent pneumoconiozele. Această explozie a cunoștințelor imunologice s-a realizat, în mare parte, prin dezvoltarea ingenioasă a unei serii întregi de tehnici, care permit investigarea atît calitativă, cît și cantitativă a răspunsului imun.

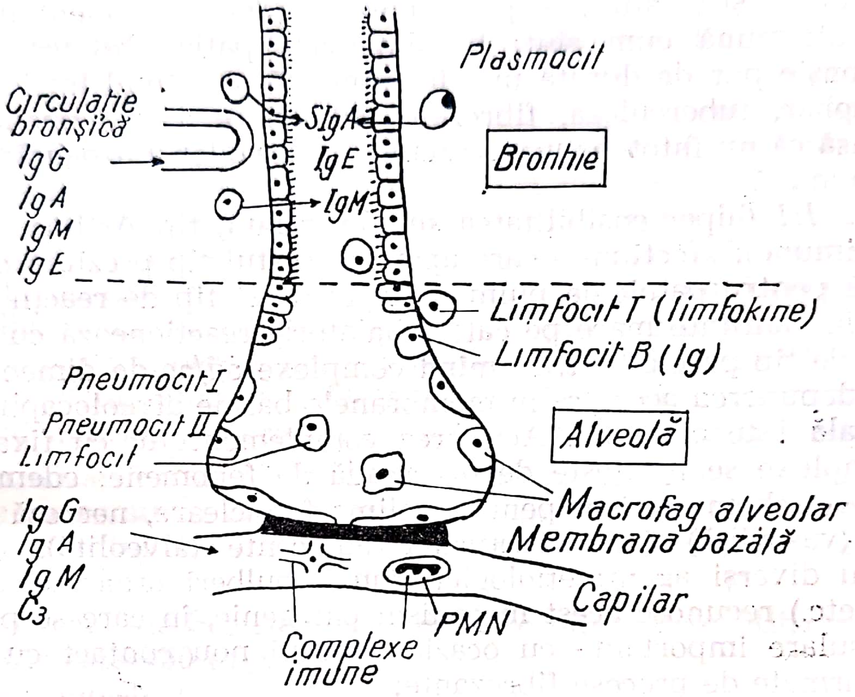


Fig. 1.5.8.2. — Factorii imunitari celulari și umorali la nivelul bronșic și alveolar.

Pentru o clarificare a aspectelor nosologice, precum și pentru rațiuni de ordin didactic, procesele patologice care au la bază mecanisme imune au fost clasificate, de Gell și Coombs, în 4 tipuri principale. Această clasificare scoate în evidență participarea diverselor componente ale răspunsului imun, care vor forma obiectul explorării imunologice. Astfel, primele 3 tipuri sînt mediate în mod predominant de anticorpi, iar tipul IV este mediat predominant prin celule, și anume:

— *tipul I* (hipersensibilitatea de tip imediat, anafilactic) este mediat de anticorpii de tip reaginic — Ig E — care prezintă o puternică citofilie față de mastocitul tisular (din plămîn, piele, intestin), sau echivalentul său circulant — bazofilul. Nivelul sanguin al Ig E este mai crescut la subiecții atopici. Reacția Ig E cu antigenul pătruns pe cale inhalatorie se produce pe membrana mastocitului declanșînd fenomenul de degranulare prin spargerea membranei celulare și eliberarea mediatorilor chimici: histamină, serotonină, SRS-A, care determină contracția fibrelor musculaturii netede din bronhii (spasm bronșic) și creșterea permeabilității capilare (edem) care provoacă criza de astm. În ultimul timp se admite că, în afară de Ig E, în criza de astm atopic pot să intervină și unele subclase ale Ig G, cum sînt Ig G_4, precum și Ig GSTS, care se pot fixa pe suprafețele celulare mediind reacția de sensibilizare imediată;

— *tipul II* (reacții citotoxice și citolitice): în acest tip de reacție anticorpii, în special de tip Ig G sau Ig M, reacționează cu componente ale membranei celulare bazale, cu activarea posibilă a complementului. La nivelul plămînului exemplul caracteristic îl constituie sindromul Goodpasture în care se pun în evidență anticorpi antimembrană bazală alveolară, care duc la îngroșarea și lezarea membranelor bazale nu numai alveolare, ci și glomerulare renale, datorită probabil unor structuri antigenice comune prezente la ambele niveluri. Anticorpi antiplămîn se pun în evidență și în alte boli pulmonare în care s-a evidențiat și o componentă autoimună cum sînt: bronhopneumopatia obstructivă cronică, astmul bronșic pur de durată mai îndelungată și astmul intricat, emfizemul pulmonar, tuberculoza, fibrozele pulmonare, unele pneumoconioze. Desigur însă că nu întotdeauna prezența anticorpilor antiplămîn înseamnă boală autoimună;

— *tipul III* (hipersensibilitatea semiîntîrziată, tip Arthus, bolile prin complexe imune); afecțiunile care aparțin acestui tip prezintă o deosebită importanță pentru patologia pulmonară. În acest tip de reacții antigenele introduse în cantitate mare pe cale inhalatorie reacționează cu anticorpii, în special de tip precipitant, formînd complexe ag/ac de dimensiuni mari (19 S), cu depunerea acestora în membranele bazale alveolocapilare (membrana bazală este comună). Activarea complementului cu fixarea sa pe aceste complexe se însoțește de o cascadă de fenomene: edem, agregate trombocitare, chemotactism pentru polimorfonucleare, necroză fibrinoidă a vaselor (vasculită) și a structurilor adiacente (alveolită). Alveolitele alergice cu diverși agenți etiologici (fungi, pulberi organice, detritusuri de păsări etc.) recunosc acest mecanism patogenic, în care se produc distrugeri tisulare importante cu ocazia fiecărui nou contact cu antigenul inductor, urmate de procese fibrozante;

— *tipul IV* (hipersensibilitatea de tip întîrziat); spre deosebire de primele 3 tipuri, tipul IV cuprinde reacțiile imune mediate prin celule, nu prin anticorpi; antigenele răspunzătoare de aceste reacții sînt de obicei agenți infecțioși: bacterii (printre care în special *M. tuberculosis)*, fungi, virusuri sau pot fi de natură tisulară (ca în rejecția de grefă) sau tumorală. Celula efectoare este limfocitul T sensibilizat, care la un nou contact cu antigenul inductor elaborează o serie de limfokine, dintre care cele mai bine studiate sînt: factorul de inhibiție a migrării macrofagelor (MIF) sau limfocitelor (LIF), factorul de transformare limfoblastică (FTB), de activare a macrofagului (MAF), factorul de citotoxicitate etc. Aceste limfokine sînt evidențiate în laborator în diagnosticul imunologic. Deși pe baza mecanismelor imune se pot identifica cele 4 tipuri descrise mai sus, de cele mai deseori agresiunea antigenică duce la modificări intricate, mixte, în care există asociații ale diferitelor tipuri de hipersensibilitate. Astfel, de pildă, lupusul eritematos diseminat se asociază cu producerea de autoanticorpi (tipul II), precum și de complexe imune (tipul III); astmul atribuit înainte integral tipului I sau tipului III poate avea și o componentă autoimună (tipul II) sau celulară (tipul IV), iar în alveolitele alergice (tipul III) se poate identifica și o componentă celulară (tipul IV).

Un al *V-lea tip* de reacție, și anume tipul cu deficit imunitar, a fost descris de Sabbah.

Aceste aspecte arată că, în cazul afecțiunilor pulmonare cu mecanism imun, explorarea imunologică trebuie să se efectueze pe o bază cît mai largă, adresîndu-se tuturor componentelor răspunsului imun, atît celor *locale*, cît și celor *sistemice*.

ÎNVEŞTIGAREA COMPONENTELOR LOCALE ALE RĂSPUNSULUI IMUN

Investigarea acestor componente se efectuează în lichidul de spălătură bronşică recoltat într-un serviciu de specialitate. În acest produs se cercetează atît factorii umorali, cît şi elementele celulare.

Factorii umorali: dintre aceştia un rol important îl deține Ig A secretorie (SIg A) care ajunge în lumenul bronşic printr-un proces activ de secreție de către celulele mucipare ale epiteliului bronşic, Ig A serică din circulație (monomer) fiind transformată în Ig A secretorie (dimer) prevăzută cu piesa secretorie. Dozarea SIg A în secrețiile bronşice se face prin metode imunologice folosind imunoplăci produse de Institutul Cantacuzino, după o prealabilă separare a proteinelor din secreție (incluzînd SIg A) prin filtrare în coloană cu schimbări de ioni. Deoarece această metodă ridică unele dificultăți tehnice, se poate efectua dozarea SIg A în secreția salivară parotidiană; aceasta arată concentrațiile de SIg A prezente la nivelul tuturor căilor mucoase care camunică cu mediul extern, oferind indicații asupra capacității de apărare imună locală.

În cazul dozărilor de SIg A în lichidele de spălătură bronhoalveolară se vor face concomitent determinările de albumină (metoda Lowry), pentru ca prin raportul SIg A/albumină să se poată calcula nivelul SIg A în secreția nediluată.

Nivelul normal de SIg A în secreții, determinat prin utilizarea imunoplăcilor „I.C." este=50 mg%.

Factorii celulari: după recoltarea lichidului de spălătură bronhoalveolară se ia o cantitate mică în care se face numărătoarea celulelor prezente, în hemocitometru (în cazul prezenței mucusului în lichid se face în prealabil o filtrare prin tifon). Se centrifughează apoi lichidul, iar sedimentul se resuspendă în soluție Hanks. Se fac fortiuri care se colorează prin metoda Giemsa şi se numără 200 de elemente celulare. Dificultatea majoră constă în diferențierea macrofagelor de celulele epiteliale şi a macrofagelor mici de limfocitele mari. În acest scop se pot utiliza stimuli fagocitari (colorant roşu neutru sau particule de latex). Conținutul unei probe de lichid de spălătură bronhoalveolară la un subiect normal, nefumător, este următorul (după Hunnighake şi colab., 4):

nr. celule: $5—10 \times 10^6$
viabilitate: 95%
proteine: 1—10 mg
macrofage: 93±3%
limfocite: 7±1%
leucocite polimorfonucleare: N 1%, E 1%, B 1%.

Conținutul celular al lichidului de spălătură bronhoalveolară reprezintă *status*-ul celulelor efectoare inflamatorii sau imune în structurile alveolare, numai în cazurile în care nu există şi o afecțiune inflamatorie a căilor aeriene. Redăm, după Hunninghake şi colab., clasificarea bolilor pulmonare interstițiale pe baza celulelor efectoare prezente în structurile alveolare (tabelul I).

Tabelul I

Conținut celular		Afecțiunea
Neutrofile	Limfocite	
Zero	Crescut	Pneumonita de hipersensibilitate, sarcoidoza, tuberculoza
Ridicat	Normal	Fibroza pulmonară idiopatică Azbestoza
Variabil	Normal	Boala pulmonară interstițială asociată cu artrita reumatoidă
Scăzut	Normal	Boala pulmonară interstițială asociată cu scleroza sistemică progresivă Boala pulmonară interstițială asociată cu lupus eritematos diseminat Histiocitoza X

Cercetarea subtipurilor de limfocite în lichidul de spălătură și compararea cu proporțiile acestora în sînge oferă de asemenea indicații asupra bolii în cauză (tabelul II) (după Hunninghake și colab.).

Tabelul II

Subtipurile de limfocite găsite în plămîn și în sînge în diferite afecțiuni ale interstițiului pulmonar

	Proporția limfocitelor în lichidul de spălătură	Limfocite T		Limfocite B	
		Plămîn	Sînge	Plămîn	Sînge
Normal	7±1%	73±4%	74±5%	8±3%	7±4%
Sarcoidoză	↑	↑	↓	↓	↑
Pneumonita de hipersensibilitate	↑	↑	↔	↓	↔
Fibroza pulmonară idiopatică	↔	↔	↔	↔	↔
Boală interstițială pulmonară+ afecțiune de colagen vascular	↔	↔	↔	↔	↔
Histiocitoza X	↔	↔	↔	↔	↔

↑ = crescut ↓ = scăzut; ←→= similar cu normal

INVESTIGAREA FACTORILOR IMUNI SISTEMICI

Factorii umorali care mediază răspunsul imun sînt reprezentați, în special, de imunoglobuline și complement. Dintre numeroasele tehnici recomandate pentru dozarea acestor factori, metoda imunodifuziei radiale elaborată de Mancini și colab. (6) este cea mai recomandabilă și aplicată cel mai larg în laboratoarele de imunologie clinică. Această metodă permite măsurarea cu destulă acuratețǎ a diferiților constituenți imunologici. Pentru dozarea principalelor clase de Ig și a complementului (C_3) se utilizează imunoplăci produse de Institutul „Dr. I. Cantacuzino".

Dozarea Ig G, Ig A, Ig M în serurile de testat se face prin aplicarea tehnicii recomandată de producător în prospectul care însoțește fiecare lot de imunoplăci. Măsurarea diametrelor zonelor de precipitare la serurile de testat se face față de un ser de referință, valorile normale fiind:

Ig G — 800 mg/100 ml
Ig A — 140 mg/100 ml
Ig M — 80 mg/100 ml.

În bolile pulmonare cronice (tuberculoză, BPOC, neoplasm) se găsesc valori crescute, interesînd în special clasele Ig G și Ig A. În cazurile de imunodeficit congenital sau moștenit, sau de imunodepresie, indusă mai ales iatrogenic, se pot întîlni valori sub limitele celor normale.

Dozarea Ig E nu se efectuează prin testul Mancini, nivelurile serice ale acesteia fiind foarte joase, de ordinul nanogramelor. De aceea se utilizează tehnici foarte sensibile, bazate pe metoda radioimunologică, cu ajutorul cărora se poate doza Ig E totală în ser (*R*adio *I*muno *S*orbent *T*est — RIST) sau Ig E specifică antigenului (*R*adio *A*lergo *S*orbent *T*est — RAST). În acest scop se utilizează *kit*-uri livrate de firma „Pharmacia-Uppsala" din Suedia (Phadebas Ig E test), cu ajutorul cărora dozarea se efectuează prin metoda izotopică (^{125}I). Nivelurile normale ale Ig E în ser sînt pînă la 200 unități (3). Nivelurile ridicate se găsesc la subiecții atopici care suferă de astm bronșic pur (neintricat). În afară de Ig E, la atopici s-au pus în evidență creșteri ale unor subclase de Ig G, și anume Ig G_4 și Ig GSTS, a căror semnificație în patogenia astmului bronșic nu a fost încă deplin elucidată.

Complementul în ser poate fi dozat global sau se pot doza anumiți factori componenți ai complementului. Dozarea complementului total prin metoda hemolizei 50% se bazează pe proprietatea sa de a hemoliza eritrocite de berbec sensibilizate cu ser hemolitic. Pentru nevoile curente ale clinicii se utilizează cel mai frecvent dozarea factorului C'_3. Dozarea acestuia se efectuează prin metoda imunodifuziei radiale (Mancini) pe imunoplăci livrate de Institutul „Dr. I. Cantacuzino". Valorile normale obținute cu această metodă sînt situate între 55—120 mg/100 ml ser. Valori crescute ale complementului (hipercomplementemie) se întîlnesc în infecțiile pulmonare, neoplasm și boli pulmonare cronice cu importantă componentă imună, iar valori scăzute în stările de deficit imun specifice pentru C'_3, lupusul eritematos și afecțiuni determinate de complexe antigen-anticorp, care consumă complementul seric.

Decelarea și dozarea complexelor imune circulante, prezente în afecțiunile cu mecanism imun de tipul III (Gell-Coombs), cum sînt alveolitele alergice, se efectuează prin metode izotopice (^{125}I). Aceste metode evidențiază fracțiunea C_1 q. Valoarea diagnostică a dozării complexelor imune este relativ redusă; urmărirea în dinamică a nivelurilor serice ale complexelor imune oferă indicații privind evoluția bolii și eficiența tratamentului aplicat.

Factorii celulari. Dintre factorii celulari care participă la răspunsul imun, investigația se adresează în special limfocitelor de tip T și de tip B. Aceste elemente celulare sînt apreciate atît sub aspecte cantitative, constînd în numărarea lor în sîngele periferic, cît și sub aspectul funcțional, reflectat în activitatea unor limfokine.

Determinarea proporției de limfocite T și B în sîngele periferic. Identificarea limfocitelor T și B se face pe baza receptorilor (markerilor) de suprafață ai acestora: receptorii pentru eritrocitele de oaie care aderă pe suprafața limfocitelor T (rozetarea E) și receptorii pentru C_3 și Ig G (rozetarea EAC) pentru limfocitele B; de asemenea, pentru limfocitele B se pot evidenția receptorii imunoglobulinici cu ajutorul testului de imunofluorescență. Pentru descrierea detaliată a tehnicilor se pot consulta lucrări apărute la noi în țară (7, 8).

Valorile normale sînt de 70—75% pentru limfocitele T și de 12—15% pentru limfocitele B. Valori scăzute ale limfocitelor T și B se găsesc în stările de imunodepresie indusă prin boala însăși (procese neoplazice, sarcoidoza, tuberculoza pulmonară gravă) sau indusă iatrogenic: substanțe citostatice cu acțiune citotoxică, corticoterapia prelungită.

Imunodepresia indusă de corticoterapie interesează, în special, răspunsul imun mediat celular, în timp ce răspunsul prin anticorpi nu este modificat semnificativ.

Producerea de limfokine. Cunoașterea mediatorilor solubili ai limfocitelor T sensibilizate (limfokine) a permis dezvoltarea unor tehnici pentru evidențierea stării de hipersensibilitate mediată celular. Dintre limfokine, cele mai utilizate în investigația imunopatologică sînt: factorul de transformare blastică (FTB), factorul de inhibiție a migrării macrofagelor (MIF), factorul de inhibiție a migrării leucocitare (LIF).

Tehnicile care evidențiază aceste limfokine permit evidențierea *in vitro* a sensibilizării față de un anumit antigen și ele completează, aducînd informații valoroase, testările *in vivo* prin intradermoreacție.

Testul de transformare blastică în prezența antigenului inductor, de exemplu PPD, permite evidențierea *in vitro* a hipersensibilității tuberculinice. Testarea se poate efectua pe baza modificărilor morfologice — transformarea limfocitului mic într-un limfoblast, celulă care reprezintă limfocitul activat în prezența antigenului. O altă metodă care evidențiază activitatea limfocitului în prezența antigenului utilizează izotopul timidina tritiată (^{3}H), care — introdusă în mediul de culturi celulare — se încorporează în cantitate mai mare în cursul multiplicării limfocitului. Testul izotopic oferă mai multe informații decît testul de transformare blastică, cu privire la reactivitatea și capacitatea de multiplicare a limfocitului T. Proporția de celule transformate blastic în prezența PPD de 15—20%, reprezintă o hipersensibilitate medie față de PPD. Valori mai ridicate indică o hipersensibilitate mai intensă, care trebuie interpretată în contextul celorlalte date.

Testele de inhibiție a migrării macrofagelor sau a *leucocitelor.* Dintre acestea pentru investigația clinică se utilizează testul de inhibiție a migrării leucocitelor. Se poate utiliza metoda *„buffy coat“*, lucrîndu-se cu stratul de leucocite care se depune în partea inferioară a coloanei de plasmă după centrifugare. În acest caz se efectuează testul în tub capilar. O altă metodă, utilizată în Institutul de ftiziologie, întrebuințează fragmente mici de cheag sanguin. În ambele metode se evidențiază limfokina LIF, care are ca celulă țintă granulocitul neutrofil, inhibînd migrarea acestuia în prezența antigenului inductor (2).

Evaluarea activității limfokinei se face pe baza indicelui de migrare (IM), care este dat de raportul:

$$\frac{\text{aria de migrare în prezența antigenului}}{\text{aria de migrare în absența antigenului}},$$

Valorile IM sub 0,80 indică prezența stării de hipersensibilitate față de antigenul în cauză. Antigenul utilizat cel mai frecvent este cel tuberculos, sub forma soluției de PPD sau a corpilor bacterieni de BCG (antigen particulat). În formele grave de tuberculoză la adult, IM poate prezenta valori peste 0,80, indicînd lipsa de răspuns celular. La copii, în unele forme de tuberculoză diseminată, testul poate arăta prezența hipersensibilității tuberculinice deși testarea intradermică cu PPD este negativă, precizînd etiologia bolii.

Testul se aplică și în cazul altor infecții bacteriene și al infecțiilor fungice. Prezența testului pozitiv cu antigen de *Candida* denotă implicarea etiologică a acestui microorganism.

CERCETAREA FENOMENELOR DE AUTOIMUNITATE

Anticorpii antiplămîn, care reacționează cu diferite componente ale căilor respiratorii au fost puși în evidență în marea majoritate a bolilor pulmonare cronice. Semnificația prezenței lor nu este însă pe deplin elucidată, nepermițînd afirmația cu certitudine a participării lor la procesul patologic în cauză. În prezent se fac și alte investigații care, în mod indirect, atestă prezența unui proces de autoimunitate, și anume:

Anticorpii antinucleari corespund diferiților constituenți antigenici ai nucleilor celulari. Metoda cea mai utilizată pentru evidențierea acestor anticorpi este imunofluorescența. Substratul antigenic, constituit de obicei din amprente sau secțiuni la criostat din ficatul proaspăt de șobolan, este pus în reacție cu serul de cercetat, iar apoi, după înlăturarea serului și spălare, se tratează cu ser fluorescent antigamaglobulină umană (preparat de Institutul „Dr. I. Cantacuzino“). Examinarea la microscopul cu fluorescență arată, în cazul prezenței anticorpilor antinucleari, fluorescența nucleilor din substratul antigenic. Reacția este pozitivă în lupusul eritematos diseminat, precum și în alte boli cu componentă autoimună.

Anticorpii antimembrană bazală, evidențiați pe secțiuni de biopsie de plămîn (alveola+bazală) prin metoda imunofluorescenței sînt prezenți în sindromul Goodpasture.

Factorul reumatoid, care reprezintă anticorpi anti-Ig G proprie organismului în cauză, poate fi evidențiat prin testul de hemaglutinare (Waaler-Rose) sau, cel mai mult utilizat, testul de latex-aglutinare (reagentul este livrat de Centrul de hematologie). Factorul reumatoid este prezent în serul bolnavilor suferinzi de poliartrită reumatoidă. În cadrul interesării și altor organe în acest proces patologic poate fi prins și plămînul; plămînul reumatoid nu prezintă modificări specifice clinico-radiologice, dar evidențierea factorului reumatoid atestă mecanismul patogenic de autoimunitate.

CERCETAREA AGENTULUI RĂSPUNZĂTOR DE HIPERSENSIBILIZARE

În stările atopice, testarea cutanată constituie metoda de elecție. Testele de provocare (nazală, bronșică) se utilizează, cu indicații precise și riscurile pe care ele le implică. Astăzi se utilizează în măsură din ce în ce mai mare cele *in vitro*, cum este testul RAST care evidențiază anticorpii Ig E specifici pentru antigenul în cauză. Aici se poate adăuga și testul de degranulare a bazofilului în prezența antigenului specific, test cu utilizare mai restrînsă la noi în țară.

În *alveolitele alergice*, anticorpii corespunzători diferitelor antigene (fungice, aviare etc.) pot fi evidențiați cu condiția de a dispune de antigene purificate și standardizate. Se utilizează, în acest scop, testele de precipitare în gel.

În *tuberculoza pulmonară*, investigația imunologică are ca obiectiv evidențierea acelor anticorpi care să ateste prezența unei leziuni active, cu multiplicare bacteriană la nivelul lezional și eliberarea antigenelor specifice pentru *M. tuberculosis*. Experiența acumulată pînă acum în Institutul de ftiziologie (1), confirmată și de autori străini (5), arată că aplicînd testul de imunofluorescență (metoda indirectă) avînd ca substrat antigenic corpi bacterieni de *M. tuberculosis*, se reușește — într-o proporție importantă de cazuri — evidențierea prezenței unei leziuni tuberculoase active. Procentul cel mai mare de confirmări se obține în cazurile neeliminatoare de bacili — pînă la 80%.

BIBLIOGRAFIE

1. **Algeorge G., Stoian Maria** — Serological diagnosis of tuberculosis by fluorescent antibody test and kaolin agglutination test, Probl. tuberc., 1973, **XII**, 99.
2. **Algeorge G., Stoian Maria, Sibila S.** — Studiul unei micrometode de diagnostic in vitro al hipersensibilității tuberculinice, Probl. tuberc., 1979, **XV**, 205.
3. **Algeorge G., Petre Antoaneta, Bănică Dorina** — Semnificația diagnostică și prognostică a nivelurilor imunoglobulinelor serice și secretorii în bolile pulmonare cronice, Pneumoftiziologia (Buc.), 1979, 4, 229.
4. **Hunninghake G. W.** și colab. — Inflammatory and immune processes in the human lung in health and disease: evaluation by bronchoalveolar lavage, Amer. J. Path., 1979, **97**, 149.
5. **Mahfouz O.** și colab. — An immunofluorescence test for detection of antibodies to M. tuberculosis, Tubercle, 1980, **61**, 1.

6. **Mancini G., Carbonara A. O., Heremans J. F.** — Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion, Immunochemistry, 1965, 2, 235.
7. **Mitrică-Kondi N.** — Laboratorul clinic, Biochimie, Ed. medicală, București, 1981.
8. **Zeană C.** — Imunologie clinică, Ed. medicală, București, 1980.

1.5.9. EXAMENUL SPUTEI

Sputa eliminată prin expectorație este un produs patologic complex format din amestecul secrețiilor de proveniență bronhopulmonară cu saliva și cu secrețiile nazofaringiene. Prin caracterele sale macroscopice, bacteriologice, citologice și biochimice secreția bronhopulmonară reflectă natura etiologică și particularitățile fiziopatologice ale procesului patologic de origine, motiv pentru care în patologia pulmonară examenul clinic și paraclinic al sputei constituie un element esențial și, în consecință, obligatoriu al investigațiilor diagnostice.

Metodologia *recoltării* secrețiilor bronhopulmonare se adaptează exigențelor specifice examenului proiectat recurgînd la o gamă variată de procedee. Clasica recoltare în vas transparent a sputei eliminate de bolnav în 24 ore rămîne procedeul de elecție pentru examenul *clinic* al sputei (volum, miros, culoare, purulență etc.). Colectarea sputei timp de 24 ore sau, la nevoie, mai mult, în vase conținînd soluții fixatoare este de asemenea folosită și pentru examenul citologic al sputei pentru celule neoplazice. Eșantionul *matinal* de spută, colectat imediat după deșteptarea din somn într-un recipient steril (flacon sau cutie Petri), constituie materialul optimal pentru evidențierea bacililor tuberculoși prin microscopie și culturi. Același eșantion, recoltat după o prealabilă curățire a cavității bucale cu apă distilată și supus cît mai curînd (în 1—3 ore) prelucrării de laborator poate fi folosit pentru studiul florei bacteriene aerobe incriminate în infecțiile bronhopulmonare.

Recoltarea selectivă a secrețiilor *subglotice,* evitînd „contaminarea“ acestora cu flora bacteriană a căilor aerodigestive superioare, poate fi realizată prin puncție transtraheală la nivelul membranei cricotiroidiene. Metoda este indicată pentru examenul bacteriologic al florei bronhopulmonare aerobe și, mai ales, al celei anaerobe. Aspiratul bronșic uzual, obținut cu ajutorul cateterelor simple introduse în lumenul bronhoscoapelor rigide, deși realizează o anumită reducere a contaminării amintite este considerat drept un material inadecvat. În schimb aspiratul „protejat“ bronșic, realizat pe catetere fibrobronhoscopice telescopice special proiectate pentru a evita contactul cu secrețiile supraglotice antrenate la introducerea bronhoscopului, a fost în ultimii ani recomandat drept un procedeu cu rezultate echivalente cu ale puncției transtraheale.

La bolnavii care nu expectorează sau la care obținerea unui eșantion extemporaneu de spută nu este posibilă se utilizează cu bune rezultate *provocarea* expectorației prin: a. aerosoli expectoranți cu soluție hipertonă (10%) de clorură de sodiu inhalată timp de 10—20 minute pînă la eliminarea unui volum suficient (1—3 ml) de secreție bronhopulmonară. Alte substanțe ca propilenglicolul, acetilcisteina ș.a. sînt mai puțin folosite. Metoda s-a dovedit utilă atît pentru evidențierea bacililor tuberculoși cît și a celulelor neoplazice; b. iritarea mecanică a mucoasei faringo-laringiene cu ajutorul unui tampon faringian steril (metoda „tamponului faringian“). Tusea astfel provocată produce un volum de spută care, recoltată în vas steril, constituie un material adecvat pentru evidențierea bacililor tuberculoși.

Alte metode de recoltare a sputei utilizate pentru evidențierea bacililor tuberculoși sînt *spălătura bronșică* (cu ser fiziologic instilat în trahee după prealabilă anestezie cu xilină), iar la copii *tubajul gastric* matinal cu aspirație precedată sau nu de spălătură cu ser fiziologic.

Examenul *macroscopic* permite măsurarea volumului sputei expectorate spontan și identificarea aspectelor patologice comune ale acesteia (seroasă, mucoasă, mucopurulentă, purulentă, hemoptoică etc.) precum și a unor aspecte mai rare ca: sputa cu membrane sau vezicule hidatice, sputa cu calculi (bronholitiază, litiază alveolară), sputa cu particule alimentare (fistule bronhoesofagiene), sputa cu fire de păr (chist dermoid evacuat) ș.a. Eliminarea unui volum mare de spută mucopurulentă sau purulentă este semnul constant al supurațiilor bronhopulmonare. În bronșectaziile supurate sputa are frecvent caracter pluristratificat iar în supurațiile cu germeni anaerobi fetiditatea expectorației este un semn cvasipatognomonic. Hipersecreția seroasă, spumoasă și sanguinolentă este caracteristică edemului pulmonar acut iar hipersecrețiile mucoase fac parte integrantă din tabloul bronșitelor cronice simple. Prezența dopurilor și mulajelor bronșice în spută este frecventă în astmul bronșic și unele bronșite cronice.

Aprecierea corectă a gradului de *purulență* al sputei prezintă o deosebită importanță în diagnosticul și tratamentul supurațiilor bronșice și pulmonare. Examenul macroscopic, suficient în supurațiile patente, poate conduce la erori în numeroase alte cazuri (bronșite cronice, astm bronșic, bronșite astmatiforme ș.a.) în care purulența poate fi „mimată“ de acumularea în produsul expectorat a celulelor eozinofile, celulelor bronșice și bucofaringiene exfoliate, detritusurilor celulare etc., în absența puroiului autentic format din granulocite neutrofile intacte sau alterate. Gradul de *celularizare* al sputei constituie un prim indicator al purulenței acesteia. El poate fi măsurat prin numărătoarea celulelor în camera hemocitometrică după o prealabilă omogenizare cu tripsină. Purulența sputei presupune o concentrație celulară totală de cel puțin 6 000 celule/ml, concentrație care în supurațiile patente poate depăși 20 000 celule/ml. Strîns legată de evaluarea celularizării sputei este stabilirea *formulei* celulare pe frotiuri colorate cu colorația Giemsa. Sputele nepurulente conțin de regulă sub 60% granulocite neutrofile, sub 10% macrofage și foarte rare eozinofile. În astmul bronșic și unele bronșite astmatiforme proporția eozinofilelor poate atinge 80% iar sputa poate căpăta aspect macroscopic purulent. Purulența sputei mai poate fi evaluată și prin alte metode, mai puțin răspîndite, ca: dozarea ADN și LDH (indicatori ai cantității globale de material nuclear și, respectiv, citoplasmic, din masa granulocitară), examenul microscopic în fluorescență al fibrelor de ADN colorate cu fluorocromi (indicator al numărului de granulocite dezintegrate), examenul în microscopie optică al fibrelor de mucopolizaharizi acizi, colorate cu Albastru Alcian, din constituția mucusului bronșic (indicator al componentei mucoase a sputei) și dozarea fibrinogenului (indicator al transvazării inflamatorii a plasmei în lumenul bronșic).

Examenul microscopic al sputei native furnizează o orientare de ansamblu asupra populației celulare dominante din spută (granulocite, neutrofile, hematii, celule epiteliale) și evidențiază în unele cazuri aspecte mai rare dar importante pe plan diagnostic ca: spiralele Curshmann și cristalele Charcot-Leyden (în astmul bronșic), cristale de acizi grași (supurații bronhopulmonare), cristale de colesterină (supurații și procese necrotice), cristale de hematoidină (hemoptizii).

În ultimii ani a devenit posibilă recoltarea selectivă de material patologic din segmentele *terminale* ale tractului respirator prin metoda „lavajului bronoalveolar" cu ser fiziologic steril injectat în bronhiile periferice pe catetere fibrobronhoscopice. Lichidul recuperat permite studiul citologic al celulelor de proveniență alveolară precum și studiul biochimic al materialului recoltat. Metoda oferă perspective de un deosebit interes în diagnosticul etiologic și de activitate al proceselor patologice difuze (fibroze interstițiale difuze, sarcoidoză, alveolite alergice, colagenoze ș.a.).

BIBLIOGRAFIE

Bartlett I. G. — Diagnostic accuracy of transtraheal aspiration bacteriology, Amer. Rev. Resp. Dis., 1977, **115**, 777.

Bartlett I. G., Rosenblatt I. E., Finegell S. M. — Percutaneous transtraheal aspiration in the diagnosis of anaerobic pulmonary infections, Ann. Intern. Med., 1973, **79**, 535.

Bercea O. — Criterii moderne de evaluare a purulenței sputei. Aplicații diagnostice și terapeutice, în: Pneumoftiziologia clinică, Ed. didactică și pedagogică, 1978.

Bercea O., Bogdănescu Viorica — Probleme actuale ale examenului bacteriologic al sputei în bronșitele cronice, în: Pneumoftiziologie clinică, Ed. didactică și pedagogică, București, 1981.

Miller D. L. — A study of Techniques for the Examination os sputum in a Field Survey of Chronic Bronchitis, Amer. Rev. Resp. Dis., 1963, 88, 473—483

Wimberger N., Faling L. I., Bartlett I. G. — A fiberoptic bronchoscopy technique to obtain uncontaminated lower airway secretions for bacterial culture, Amer. Rev. Resp. Dis., 1979, 119, 337—343.

1.6. TERAPIA RESPIRATORIE
(Principii, metode)

În tratamentul diverselor afecțiuni bronhopulmonare, cu coafectarea funcției respiratorii, metodele prin care se urmărește realizarea unei mai bune respirații, recte a unei mai bune circulații (ventilații) a aerului în arborele respirator, în scop curativ și recuperativ, sînt grupate în prezent sub denumirea generică de *„terapie respiratorie"*. Între metodele mai importante, de acest gen, se numără: *inhaloterapia* sau metoda aerosolilor — bronhodilatatori, antiinflamatori, secretolitici sau umidifianți; *gazoterapia*, în principal oxigenoterapia acută și cronică; metodele bronhologice de *dezobstrucție bronșică; ventilația mecanică asistată* sau *controlată; drenajul postural; kineziterapia* și *terapia ocupațională*.

Vom da despre fiecare dintre ele informații succinte de ordin tehnic și clinic general, menite să faciliteze înțelegerea valorii aportului lor actual în tratamentul unei serii de boli ca BPOC, astmul bronșic, mucoviscidoză, tuberculoză, fibrozele interstiţiale etc., în expunerea cărora (în cuprinsul volumului) se vor face referinţe particularizate la aceste metode, fără a se mai repeta aspectele cu caracter general.

Inhaloterapia sau aerosoloterapia iniţiată din anul 1935 (Graeser şi Rowe), dar dezvoltată în ultimii 15—20 de ani, se bazează pe introducerea unor medicamente *loco dolenti*, prin căile aeriene, sub formă de aerosoli terapeutici, adică de suspensii sau dispersii de particule lichide sau solide medicamentoase (faza dispersată) într-un gaz, sau în gazele atmosferice (faza dispersantă). Se folosesc, în special, aerosolii de dimensiuni sub 3 μm diametru care au o mai bună *stabilitate* în suspensia gazoasă (aeriană), o mai mare *penetranţă* sau putere de pătrundere în profunzimea arborelui respirator şi o mai completă *depoziţie* pe pereţii căilor aeriene şi alveolelor pulmonare. Aceste calităţi depind, la rîndul lor, de o serie de condiţii legate de gravitate, de activitatea cinetică a moleculelor de gaz, de mărimea, viteza şi natura fizică a particulelor, de capacitatea higroscopică a acestora, de tipul de ventilaţie etc.

Cea mai bună depoziţie profundă (alveolară) se realizează cu particule de 1—2 μm, sub influenţa gravitaţiei; cu particule sub 0,2 μm prin mişcări browniene şi difuziune-depoziţie (de contact cu suprafeţele din cale). O depunere profundă mai mare de 50% din particule nu se obţine însă niciodată, majoritatea acestora fiind reţinute la nivelul „filtrului nazal" sau al bronhiilor proximale. Chiar aerosolii care pătrund în profunzime nu pot să ajungă decît în teritoriile ventilate.

În practică se folosesc diverse tipuri de aparate de aerosoli sau nebulizatoare, inclusiv aparate „de buzunar" cu autopropulsie, în care ingredientul (în solvent sau în pulbere micronizată) este aerosolizat sub presiunea unui gaz inert (de exemplu gaz de freon sau fluorocarbon) uşor expansibil din forma sa lichidă, la apăsarea digitală pe dispozitivul nebulizatorului.

Dintre aparatele cu randamente mai mari sînt de reţinut nebulizatoarele ultrasonice construite pe principii electronice, în care nebulizarea se realizează prin vibraţii de înaltă frecvenţă, la temperatura, dimensiunile (4 μm) şi concentraţiile dorite, în ritm de 6 ml apă pe minut, cu o stabilitate mai bună decît cu nebulizatoarele standard; sînt folosite şi pentru umidifieri.

Performanţele fiecărui tip de aparat trebuie bine studiate în prealabil. Este de asemenea important ca bolnavul să fie corect instruit în folosirea nebulizatorului: să nu strîngă în gură piesa bucală, această manevră favorizînd depunerea orală a aerosolilor; să inhaleze uşor şi adînc dînd drumul la şarja de aerosoli odată cu inhalarea, *nu* înainte; să dea 2—3 şarje pe o inspiraţie maximă cu apnee finală de 2—3 sec.; expiraţia să se facă lent cu buzele strînse. Sînt necesare 2—4 inhalaţii într-o şedinţă, repetată la 2—4 ore, uneori mai mult, dar fără a se abuza.

Recent s-a atras atenţia că nebulizatoarele pot să vehiculeze diverşi germeni — în special stafilococi, streptococi (Pham-Ngoe-Chang, 1978), dar şi *Pseudomonas, Proteus, Fleobacterium* (J. Brain, 1980) — ceea ce impune folosinţa strict personală şi păstrarea lor în stare de sterilitate.

Medicaţia bronhodilatatoare. O primă indicaţie, tot mai largă în ultima vreme, de utilizare a aerosolilor o constituie administrarea substanţelor bronhodilatatoare în afecțiunile cu sindrom bronhoobstructiv (astm bronșic, BPOC etc.). Indicația este cu atît mai oportună cu cît testele prealabile farmacodinamice (cu acetilcolină sau cu carbaminocolină) arată o mai promptă reversibilitate a bronhospasmului. În cazurile aflate la limita reversibilității, bronhodilatatoarele în aerosoli nu mai acționează. În general, inhaloterapia cu bronhodilatatoare se începe cît mai de dimineață și se repetă la interval de 3 ore, obținîndu-se reduceri ale rezistenței la flux (Raw) de 25—50%. Controlul funcțional este indispensabil pentru o urmărire corectă a tratamentului.

Se administrează în aerosoli atît substanțele autonomic active, care acționează asupra sistemului nervos autonom local (simpatic și parasimpatic) de reglare a contracțiilor musculaturii netede a bronhiilor, cît și alte genuri de bronhodilatatoare cum sînt xantinele, unii corticosteroizi, derivați de kellină, antihistaminice, unele prostaglandine etc.

Între substanțele simpaticomimetice (β-adrenergice) care se pretează la inhaloterapie, se preferă astăzi preparatele selective predominant β_2-adrenergice, care acționează direct asupra receptorilor bronșici β_2-adrenergici (cu acțiune exclusiv bronhodilatatoare), determinînd activarea adenilciclazei, principala enzimă care participă la sinteza ATP. Prin transformarea acesteia în AMP-ciclic și activarea kinazei proteinice și a ciclului glucozei și în continuare prin „pomparea“ sodiului și fixarea Ca^{++} în reticulul endoplasmic al fibrelor musculare netede, se ajunge în final la bronhodilatație (Anderson, 1972) (v. astmul bronșic). Este posibilă și o acțiune de inhibare a mediatorilor chimici ai mastocitelor (Pasarjiklian, 1980).

Preparatele β_2-adrenergice mai cunoscute la ora actuală sînt derivate din izoproterenol sau izoprenalină, primul compus adrenergic fără efecte asupra α-receptorilor (bronhoconstrictivi), cu efect stimulativ însă atît asupra β_2-receptorilor (bronhodilatatori), cît și asupra β_1-receptorilor cu efecte secundare cardiocirculatorii. Derivații la care ne referim s-au impus printr-o acțiune tot mai selectiv β_2-adrenergică. Mai cunoscuți la noi sînt:

Orciprenalina (Alupent, Asmopent) sulfat de metaproterenol (la rîndul lui derivat rezorcinolic de izoproterenol), selectiv β_2-adrenergic, cu acțiune de durată și reacții secundare minime. A fost experimentat și la noi cu bune rezultate: reducerea Raw cu 30% după 2 ore. Doza optimă este 1,5 mg. Nu trebuie supradozat, nici asociat cu alte simpaticomimetice.

Hidroxifenil-orciprenalina sau fenoterol (Berotec) are aceleași calități, chiar cu o nuanță în plus: β_2-stimulator (bronhodilatator) și mucokinetic. Se administrează două prize odată (2×0,200 mg) cu efect prelungit peste 4—6 ore. O nouă priză (inhalație) se dă numai la nevoie și după mai mult de 3 ore. Reacțiile adverse sînt minime. Se pretează la tratamente mai îndelungate în astmul bronșic și BPOC. Experimentul făcut la noi a fost favorabil: reducerea Raw după 24 de ore cu 45%. Este preferat în prezent alupentului.

Bronhodilatinul (isoprenalina, aludrin) este o izopropilnoradrenalină de producție indigenă, fiind β_2-, dar și β_1-adrenergic. Se dă în aerosoli soluție 0,5 ml pe priză, cu efect bronhodilatator după 20—30 sec. cu durata minimum o oră. Reacțiile adverse (palpitații, tremurături ale mîinilor etc.) sînt prezente în 4% din cazuri.

De valoare similară cu fenoterolul sînt şi alţi derivaţi de metaproterenol, ca terbutalina, Bricanyl-ul (sulfat de terbutalină) brethina, ibuterolul (*pro-drug* al terbutalinei) etc. Sînt de reţinut de asemenea Salbutamolul (ventolin) derivat saligenin, clenbuterolul şi derivatul hidrocloric al acestuia (Spiropent), trimetochinolul, derivat de izoetharină (ca şi trichinolul) etc., toate selectiv β_2-adrenergice cu acţiune prelungită şi efecte secundare foarte rare.

Alte preparate de valoare mai redusă (mai puţin β_2-selective) ca hexoprenalina, astmosedin etc. nu mai sînt decît ocazional utilizate.

Dintre bronhodilatatoarele *anticolinergice* (antimuscarinice) cu acţiune vagolitică, de blocare a stimulilor bronhoconstrictori şi de facilitare a acţiunii stimulilor bronhodilatatori, s-a impus preparatul Sch-1000 sau Atrovent (bromura de ipratropium), parasimpaticolitic fără inconvenientele atropinei şi mai eficace decît aceasta. Efectul unei prize (0,01—0,04 mg) atinge maximum la 50 min. şi durează aproximativ 3—4 ore, fiind chiar mai prompt decît cel al orciprenalinei (în BPOC). Se poate lua de 3—6 ori pe zi. Nu determină tahicardie, ca β-adrenergicele. A fost experimentat şi la noi cu bune rezultate (reducerea Raw la 2 ore cu 60%).

Prin asocierea Atroventului cu un β_2-adrenergic preferabil în secvenţa Atrovent-Berotec (sau alt β_2-adrenergic) se obţin efecte sinergice, superioare celor date de fiecare preparat în parte. Anticolinergicele acţionează asupra bronhiilor mai mari; β_2-adrenergicele, numai asupra celor mici. Se pot da şi simultan (preparatul Berodual).

Xantinele. Tot în aerosoli se pot administra cu efect bronhodilatator şi derivaţii 2,6-dioxipurinei, în special teofilina (1,3-dimetilxantina) şi derivaţii ei (miofilina, aminofilina). Xantinele acţionează prin inhibarea fosfodiesterazei, împiedicînd degradarea AMP-ciclic şi favorizînd, în consecinţă, sinteza şi eliberarea crescută a catecolaminelor cu efect bronhodilatator.

Dozele terapeutice sînt foarte apropiate de cele toxice. Pentru aerosoli se foloseşte soluţie injectabilă 0,5—0,6 g pe zi, 5—7 zile, apoi pauză. După doza de 0,250 g se obţine în 20—30 min. un nivel seric satisfăcător (10—20 mcg/ml) care după alte 30 min. scade la 50%. Se recomandă urmărirea lui prin dozarea concentraţiei plasmatice. Reacţiile adverse sînt moderate şi survin la concentraţii mai mari de 20 mcg/ml.

Corticosteroizii se folosesc de mai multă vreme în aerosoli pentru efectul lor antiinflamator şi miorelaxant (în astmul bronşic, BPOC), deşi mecanismul de acţiune propriu-zis nu este complet elucidat. El rezidă foarte probabil în eliminarea componentei inflamatorii, ca şi în „efectul permisiv“ de β-stimulare sau de resensibilizare a β-receptorilor — respectiv a adenilciclazei — la acţiunea catecolaminelor, ceea ce duce la o mai bună producţie de AMP-ciclic (cu efecte bronhodilatatoare). Poate să intervină şi o inhibare a eliberării de mediatori chimici cu acţiune bronhoconstrictivă, ca şi o blocare competitivă a histaminei, serotoninei, SRS-A. Sînt posibile şi alte mecanisme (C. Voisin, 1977).

În *aerosoli* preparatele clasice de corticosteroizi nu au dat rezultatele scontate. Sînt foarte eficace, în schimb, preparatele de *corticoizi insolubili* derivaţi din prednisolon, administrabili în pulbere micronizată, cu impact local și resorbție lentă pulmonară, care permit și substituirea corticoterapiei sistemice. Sînt mai folosiți: dipropionatul de beclomethason (Becotid, Sanasthmyl) 50 mcg (0,05 mg) pe inhalație, 2×3 inhalații pe zi (în cazuri grave doza dublă), aproximativ 400 mcg/24 ore; doza maximă 1 mg la adult și 0,5 mg la copii și valeratul de betamethason (Bextasol) 100 mcg pe priză, în doză zilnică totală de 400—800 mcg (eventual pînă la 1 600 mcg). Se mai utilizează și izonicotinatul de dexamethason (Auxiloson) 4×1—4 prize pe zi (de 0,125 mg) timp de 4—8 săptămîni.

Experiența noastră este favorabilă mai ales în cazuri de obișnuință și „înțărcare" cortizonică. Avînd o acțiune întîrziată nu se aplică în starea de rău astmatic sau în crizele acute de dispnee.

Dintre derivații de kellină cel mai util s-a dovedit a fi, în aerosoli, *cromoglicatul disodic* (Intal) care acționează în prevenirea bronhospasmului (în astmul alergic) prin „stabilizarea" membranei mastocitelor și împiedicarea degranulării acestora și a eliberării mediatorilor chimici bronhoconstrictori (histamină, bradikinină etc.). Se produce de asemenea o inhibare a fosfodiesterazei specifice de degradare a AMP ciclic.

Cromoglicatul disodic se administrează cu turboinhalatorul de mînă, 3—4 capsule pe zi (fiecare capsulă conținînd 20 mg cromoglicat și 20 mg lactoză), timp de mai multe luni, în perioadele cu risc de bronhospasm. Rezultate bune au fost confirmate și la noi (Anastasatu și colab., 1979).

Utilizarea *prostaglandinelor*, ca medicație bronhodilatatoare în aerosoli, este încă în faza de experimentare și, deși unele preparate din seria E (PGE_1, PGE_2, PGE_3) au o acțiune miorelaxantă evidentă în astmul bronșic, ele nu au fost introduse pe scară mai largă.

Sînt de asemenea în experimentare cu rezultate promițătoare (inclusiv la noi) Ketotifenul, ca antihistaminic cu efect profilactic și curativ bronhospasmolitic, decaspirida (Espiranul) cu acțiune similară cu cea a xantinelor etc.

Un loc important în inhaloterapia modernă îl ocupă și *substanțele secretolitice* cu scopul de a facilita *clearance*-ul bronșic, în cazuri de secreții cu vîscozitate ridicată, deși unii le contestă valoarea, obținînd rezultate similare cu aerosoli de soluție fiziologică.

Detergenții de tipul Alevair-ului, bicarbonatului de Na 2% sau Sobrerorului se folosesc mai puțin în prezent. Mai eficace sînt substanțele reductoare, în primul rînd *N-acetil cisteina* (Mucomist, Mucosolvin) în soluție 10% și 20% cu acțiune mucolitică la nivelul legăturilor disulfurice (Ig A mucoproteine). Se folosește în mucoviscidoză, BPOC, supurații bronhopulmonare, 1 (2) prize la 4 ore (2×200 mg) sau 3—6 ml din soluția 10%, ducînd la ameliorarea *clearance*-ului și a parametrilor funcționali. S-au preconizat și tratamente de lungă durată, 6 luni (Palermo, 1978). Există și alte preparate cu eficacitate apreciabilă, dar cu administrare perorală (Lisomucil, Transbronchin, Libexin).

Dintre alcaloizi este mai eficace, în aerosoli (și *per os*), *bromhexinul* (Bisolvon, Broncokin), derivat din vasicină, mucolitic, fluidifiant (3×3 ml/zi aerosoli din soluția 0,2%) acționînd prin hidroliza neenzimatică (cu ajutorul bromului) și fragmentarea acidului mucopolizaharidic din compoziția mucusului bronșic.

Enzimele de tip tripsină pancreatică — dornaza pancreatică (dezoxiribonuclează), streptodornaza (dexoxiribonucleaza streptococică) — se folosesc doar în cazuri speciale. Au efect secretolitic și unii alcooli aplicați în aerosoli cum sînt etanolul (în edemul pulmonar), mercaptoderivații ca Mistabronul (sarea sodică a acidului 2-mercaptoetansulfonic), Siliconul (polimer macromolecular cu etanol și metanol), Silomatul etc.

Umidifierea mucoasei bronșice, indicată în stările de scădere a umidității normale (44 mg apă pe litru de gaz) cu alterări consecutive ale mucoasei, se realizează bine cu aerosoli calzi de apă distilată, la nebulizatorul ultrasonic.

Antibioticele nu se dau *per inhalationem* (cu unele excepții).

Oxigenoterapia, metoda introdusă de Chaussier în 1780, se dovedește și astăzi de mare utilitate în terapia respiratorie, cu condiția să se aplice corect (ceea ce nu se întîmplă întotdeauna). Ea trebuie folosită numai în cazurile cu hipoxie tisulară, apreciată printr-o stare netă de hipoxemie ($SaO_2 < 85\%$), fără sau doar cu ușoară hipercapnie ($SaCO_2$ aproximativ 20 mm Hg). Se preferă sonda nazală în care O_2 pur din bombă se amestecă cu aerul din cameră dînd o concentrație de O_2 de 30—40% (similară celei reglate la masca de O_2). Se administrează 1—2—4 litri O_2 pe minut, la presiunea de 1 atmosferă, menținîndu-se o PaO_2 între 45—60 mm Hg, la care se realizează cea mai mare SaO_2 (Block, 1974).

În hipoxia cu hipercapnie, fără răspuns al centrului respirator, oxigenoterapia implică riscul ca, reducînd hipoxemia, să suprime stimulul chemoreceptorilor, ducînd la o hipoventilație alveolară indusă (necompensată), cu creșterea $PaCO_2$ peste 40—50 mm Hg (de exemplu la obstructivii cu hipoxie și sedație a centrului respirator). Dacă O_2 este totuși necesar (vital), se scade concentrația O_2 la 20—30% (sub control gazoanalitic) menținînd PaO_2 la 50—60 mm Hg și pH la valori cît mai apropiate de normal.

Dacă $PaCO_2$ continuă să crească (peste 70 mm Hg) se trece bolnavul pe respirație asistată sau — în caz de eșec al acesteia — pe respirație controlată mecanic.

În oxigenoterapia intempestivă (cu concentrații $O_2 > 56\%$) se produc atelectazii prin eliminarea azotului din alveole, alterări ale *clearance*-ului mucociliar, fenomene de inhibiție a enzimelor oxidative celulare sau sindroame hiperoxice (grețuri, vărsături, stare generală proastă), revelate prin scăderea CV, pînă la alterări grave ale epiteliului bronșic și alveolar și ale surfactantului alveolar, cu afectări consecutive hepatice, renale, neuroendocrine.

Oxigenoterapia de lungă durată se aplică mai frecvent în insuficiența respiratorie cronică din BPOC, mai ales în formele severe (cu $SaO_2 < 85\%$; $PaO_2 < 50$ mm Hg și/sau $PaCO_2 > 50$ mm Hg), cu CPC și policitemie persistentă. Ea este indicată și la bolnavii cu $PaO_2 > 50$ mm Hg, dacă au o dispnee care le limitează ocupațiile zilnice și dacă, la testarea ergometrică, dispneea se ameliorează sub O_2.

În O_2-terapia prelungită, O_2 se dă aproape continuu — în medie 15—16 ore pe zi — ziua și noaptea, timp de 6—24 luni sau mai mult, începînd în spital și continuînd la domiciliu.

Penuria de O_2 se rezolvă prin folosirea, unde este posibil, a extractoarelor de O_2 din aerul atmosferic, bazate pe principiul „sitei moleculare" de silicat anorganic care absoarbe selectiv azotul îmbogățind aerul în O_2.

O oxigenoterapie prelungită corectă trebuie să ducă la creşterea PaO_2 mai fidel oglindită de presiunea O_2 din sîngele amestecat venos recoltat din artera pulmonară sau din atriul drept; se ajunge la valori de PvO_2 în jur de 35 mm Hg (Mithoefer, 1974).

Dezobstruarea bronşică prin manevre bronhologice se impune în toate cazurile cu sindrom de obstrucţie bronşică acută (de regulă proximală), cu retenţie de secreţii vîscoase, manifestat prin scurtarea marcată a inspiraţiei *(air trapping)* şi întîrzierea expiraţiei, cu oprirea ei înainte de a ajunge la *base line*. Aceasta cu atît mai mult în cazurile care urmează a fi supuse la ventilaţie mecanică.

În scopul dezobstruării se face bronhoscopia cu bronhoaspiraţie sau — pentru dezobstruări de durată — intubaţie traheală cu aspiraţia repetată a secreţiilor (24—48 de ore). Intubarea nazotraheală se poate menţine 1—2 săptămîni.

Intubaţia prin traheostomie scurtcircuitează căile orto-nazo-faringo-laringiene, reduce spaţiul mort respirator şi permite aspiraţia directă a secreţiilor, eventual branşarea la ventilaţie mecanică. De aceea ea este de preferat în cazurile care necesită dezobstruări prelungite, luîndu-se evident toate precauţiile de rigoare — supraveghere permanentă, controlul repetat al sondelor, curăţirea şi schimbarea lor, menţinerea umidităţii necesare a căilor aeriene, oxigenoterapia (la nevoie) etc. Trebuie evitate infecţiile (cu *Pseudomonas aeruginosa*) şi complicaţiile locale datorite unor manevre greşite.

Ventilaţia mecanică se utilizează în situaţiile de insuficienţă respiratorie (ventilatorie) acută sau cronică (în pûseu acut), în care mijloacele proprii de ventilaţie ale organismului, chiar sprijinite de terapia gazoasă, nu mai pot să facă faţă — temporar sau pe durată mai lungă — nevoilor de aport de oxigen. Asemenea situaţii survin, în special, în *hipoventilaţia alveolară* prin aport insuficient de O_2, cu o ventilaţie alveolară ineficace, hipoxie, hipercapnie şi acidoză (în diverse afecţiuni între care şi în BPOC avansată), ca şi în *hipoxia distributivă*, prin tulburări de distribuţie ventilaţie/perfuzie, în care aportul de O_2 este normal, dar distribuţia intrapulmonară se face defectuos, ducînd la zone de şunt veno-arterial, hiperventilaţie (în scop compensator), hipoxemie, hipocapnie şi alcaloză (în bronhopneumonie, edem pulmonar, bronşiolita obstructivă distală etc.). Oportunitatea ventilaţiei mecanice se apreciază mai exact prin determinări metabolice — pH arterial $<7{,}3$; $PaCO_2 > 70$ mm Hg; $PaO_2 < 40$ mm Hg.

Se face o distincţie între ventilaţia *asistată* menită să suplimenteze o ventilaţie spontană subeficientă, la care bolnavii sînt încă capabili să coopereze şi ventilaţia *controlată* care înlocuieşte complet ventilaţia spontană, devenită ineficientă.

Există diverse tipuri de ventilatoare (respiratoare) în detaliile cărora nu putem intra (v. Anastasatu — Pneumoftiziologia clinică, vol. IV, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1981). În bolile pulmonare restrictive cu complianţa redusă se preferă ventilatoarele cu presiune pozitivă şi volum ciclic. În BPOC, cu rezistenţă crescută la flux şi complianţă redusă, sînt indicate ventilatoarele cu control al fluxului aerian.

Reglarea frecvenţei şi volumului ventilaţiei curente controlate se face prin tatonare, între 15—20 de respiraţii pe minut, terapeutul respirator conducîndu-se atît după experiență, cît și după anumite nomograme (ale lui Redfort).

Dacă bolnavii au și o respirație spontană eficace, se ține seama de ea, ajutînd-o printr-un raport inspirație-expirație convenabil (1 : 1,5 sau 1 : 1,2). Dacă bolnavii au o respirație spontană ineficace, în contratimp cu ventilatorul, este preferabil ca ea să fie suprimată și să se treacă la ventilație controlată.

Supravegherea continuă a bolnavilor se realizează atît prin monitorizare clinică (supravegherea pulsului, TA etc.) și fiziologică (dozarea gazelor în sînge), cît și prin monitorizare mecanică (aerul curent, minut-volumul etc.).

Deconectarea bolnavului de la ventilatorul mecanic se face după ce s-au atins parametrii funcționali doriți (normali) și după o pregătire psihică adecvată. Respirația intermitent hiperbarică poate să fie utilă în anumite cazuri (edemul pulmonar acut), dar, în general, este mai puțin agreată în prezent.

Drenajul postural în scopul eliminării secrețiilor bronșice își păstrează indicațiile clasice în bronșita cronică obstructivă hipersecretorie, în bronșiectazii, abcese pulmonare, mucoviscidoză și alte supurații pulmonare. El trebuie făcut în poziția care facilitează drenajul mai eficace al secrețiilor, de regulă cu bronhia blocată de secreții perpendicular pe planul patului. Pentru drenajul segmentelor laterale se așază bolnavul în decubit controlateral la orizontal (lobul superior) și în poziție declivă (piramida bazală lobul inferior). Pentru drenajul segmentelor anterioare, în decubit dorsal (lobul superior), laterodorsal stîng și decliv supin (lobul mediu), laterodorsal drept și decliv (lingula). Pentru segmentele apical (Fowler) și posterior ale lobului inferior — în decubit ventral, la orizontal sau decliv. Pentru segmentele apical și dorsal superior — în poziție șezîndă, cu toracele înclinat înainte și rotat cu partea sănătoasă în jos (Maccagno, 1978). Unii recomandă tehnica cu trunchiul înclinat la 45° sau cu tot corpul înclinat la 15° în poziție supină (Trendelenburg), pronă sau laterală. Acomodarea la aceste poziții trebuie făcută treptat.

S-a imaginat și un „pat frenokinetic“ (Maccagno) care permite a se da poziții diferite, oscilante, bolnavului pentru mobilizarea secrețiilor bronșice. În același scop drenajul postural se completează cu percuția manuală a toracelui în expirație, pe zona interesată, de 3—4 ori pe zi, eventual cu vibratorul electric. Concomitent se face și educația tusei cu ajutorul terapeutului, care, după o inspirație maximă a bolnavului, comprimă în mod adecvat, cu ambele mîini, toracele inferior al acestuia, dirijîndu-i secusele de tuse și expectorația.

Kineziterapia sau cultura fizică terapeutică a fost preconizată în recuperarea bolnavilor pulmonari de școala de la Brompton Hospital, din 1935, dar s-a dezvoltat mai mult în ultimele decenii, în diverse centre europene, îndeosebi în U.R.S.S., Italia etc.

Obiectivele ei constau în: creșterea eficienței mecanicii ventilatorii (inclusiv ameliorarea distribuției ventilație/perfuzie), prin potențarea musculaturii și a dinamicii respiratorii; reducerea rezistenței la flux a căilor aeriene în sindroamele obstructive; facilitarea repermeabilizării bronșice și a drenajului bronșic; prevenirea unor diminuări funcționale respiratorii în unele afecțiuni pulmonare sau pleurale; corectarea și reglarea mecanismelor compensatorii ale funcției respiratorii; menținerea și potențarea unor rezultate favorabile, obținute prin tratament medical sau chirurgical în diverse pneumonii și reantrenarea bolnavilor la efort fizic.

Înaintea oricărei kineziterapii este necesar să se precizeze diagnosticul și mecanismele fiziopatogenetice ale deficienței respiratorii existente, pentru a adapta procedurile kineziterapice, atît la specificul acestor mecanisme (inclusiv la localizarea lor), cît și la obiectivele urmărite („kineziterapie țintită").

De kineziterapie pot să beneficieze marea majoritate a deficienților respiratori. Se exceptează de la aplicarea acestei metode bolnavii cu tulburări de difuziune generalizate, neinfluențate de creșterea ventilației, ca și cei cu afecțiuni cardio-circulatorii decompensate sau decompensabile.

Deficienții respiratori la care se urmărește o mai bună reglare a respirației trebuie instruiți în prealabil pentru a ajunge la ceea ce Maccagno numește „conștiință respiratorie", adică la conștiința și controlul actului respirației, care de obicei se face automat, și la cîștigarea unui „nou automatism" mai bine adaptat la nevoile de oxigenare, mai ales în condiții de efort.

O importanță deosebită are în acest sens *dezvoltarea respirației abdominale* sau diafragmatice, care este mai economicoasă decît cea toracică sau costală. Bolnavul trebuie să execute expirații forțate prelungite cu ajutorul „presei abdominale" puse în mișcare în mod conștient și controlat (cu palma proprie): umflarea abdomenului (cu coborîrea diafragmului) în inspirație și retragerea abdomenului (cu urcarea diafragmului) în expirație. Decubitul dorsal favorizează reeducarea fasciculelor posterioare ale diafragmului; decubitul ventral, pe a celor anterioare; decubitul lateral — pe a hemidiafragmului controlateral. Poziția declivă (Trendelenburg) este indicată în special pentru emfizematoși (Barach). Se poate alterna cu poziția șezîndă, cu flectarea trunchiului în expirație și redresarea lui în inspirație.

Exercițiile se continuă cu așa-numita „respirație contrastată": inspirații forțate, cu un sac de nisip în greutate de 2—2 1/2 kg pe abdomen, începînd cu cîteva minute pînă la 30 min. Se pot adăuga exerciții de respirație, care, printr-o expirație lentă cu buzele strînse, cresc presiunea intrapulmonară, prevenind atelectaziile și măresc volumul curent, ameliorînd hematoza. Mulți bolnavi recurg intuitiv la acest procedeu.

Există seturi speciale de mișcări și exerciții pentru mobilizarea selectivă a peretelui costal superior (poziție statică cu mîinile pe talie), a unui hemidiafragm (inspirație cu flectare controlaterală), a unui hemitorace întreg (în decubit lateral pe hemitoracele opus), a arcurilor costale posterioare (în decubit ventral cu pernă sub abdomen) etc. Exercițiile libere se pot combina cu gimnastica la spalier sau alte metode ajutătoare.

La sfîrșitul fiecărei ședințe de kineziterapie se realizează o relaxare fizică (musculară) și psihică adecvată (Orlando). Programul stabilit trebuie îndeplinit cu regularitate pe toată durata propusă (mai multe săptămîni pînă la mai multe luni de zile).

Studiile funcţionale, inclusiv cele de la noi (Stupcanu şi colab.) atestă în unanimitate beneficiile care se pot realiza printr-o utilizare corectă a metodei, atît în tuberculoza pulmonară (simfize postpleuretice, fibroze restante, sindroame posttuberculoase), cît şi în astmul bronşic (între crize), în BPOC (inclusiv emfizem), în diverse pneumopatii profesionale, după intervenţii chirurgicale toracopulmonare etc.

Terapia ocupaţională se bazează pe obţinerea unor efecte terapeutice prin exercitarea unei ocupaţii sau profesiuni adecvate capacităţii funcţionale respiratorii şi dorinţelor bolnavului. Ea întruneşte atît elemente de exerciţiu fizic, cît şi aspecte de psihoterapie, ambele deopotrivă de eficace în a reda bolnavului în curs de recuperare încrederea în forţele proprii şi curajul de a se reinsera în viaţa socială obişnuită. Alegerea preocupărilor cu caracter de fizio- şi psihoterapie trebuie să ţină seama de condiţiile psiho-sociale complexe ale bolnavului şi familiei sale, care trebuie atrasă în terapia ocupaţională respectivă.

Există şi alte metode la care se poate recurge în terapia respiratorie, dar ele ţin de un domeniu mai specializat în fiziobalneoterapie sau de imunoterapie şi vor fi amintite la capitolele de terapie a diverselor boli expuse în prezentul volum.

BIBLIOGRAFIE

Anastasatu C., Kercea V., Duţu Şt., Algeorge G. — Tratamentul cu cromoglicat de sodiu în astmul bronşic şi în bronşita spastică, Pneumoftiziologia (Buc.), 1979, **28**, 1, 17—24.

Babolini G. şi colab. — Al XXIV-lea Congres italian de ftiziologie, Palermo, octombrie 1978.

Barach A. L., Beck G. J. — The ventilatory effects of the head down position in pulmonary emphysema, Amer. J. Med., 1954, **16**, 55.

Block A. J. — Low flow oxygen therapy; treatment of the ambulant outpatient, Amer. Rev. resp. Dis. (part 2), 1974, **110**, 6, 71—83.

Maccagno A. L. — Chinesiologia respiratoria, La patologia respiratoria vol. 000 p. 427—447 de Spina G., Bonsignore G., C. G. Edizioni Medica Scientifiche, Torino, 1978.

Mithoefer J. C., Holford F. D., Keighley F. H. — The effect of oxygen administration in chronic obstructive pulmonary disease, Chest, 1974, 66, 2, 122—132.

Pham-Ngoc Cuong, Orlando J. P., Charrel J., Gevandan M. J., Antran P., Devèze J. L. — Étude de la contamination bactérienne des aérosols doseurs, Rev. franç. Mal. Resp., 1978, 6, 6, 669.

Stupcanu C., Barcan Fl., Caracaş Paula, Dinea Daniela, Popescu P., Voicu Tr., Jarnea Virginia — Gimnastica medicală şi recuperarea funcţională a bolnavilor care au suferit o intervenţie chirurgicală toracică, Probl. tuberc., 1977, **XIV**, 269—300.

Stupcanu C., Cristea M., Dinea Daniela, Jarnea Virginia, Barcan Fl., Popescu P., Voicu Tr., Duţu Şt. şi colab. — Rezultatele gimnasticii medicale respiratorii în pleurezia serofibrinoasă de etiologie tuberculoasă, Probl. tuberc., 1979, **XV**, 306—318.

Stupcanu C., Cristea M., Voicu Tr., Popescu P., Dinea Daniela, Jarnea Virginia — Rezultatele la distanţă ale kineziterapiei respiratorii în pleurezia serofibrinoasă tuberculoasă, Pneumoftiziologia (Buc.), 1980, **29**, 3, 149—162.

Voisin C. — Acta tuberc. pneumol. belg., 1977, **68**, 1, 97—102.

2.

TRAHEOBRONȘITELE ACUTE

Definiție. Bronșita acută este o reacție inflamatorie acută a mucoasei bronșice, manifestată prin semne datorite iritației terminațiilor nervoase, tulburărilor secretorii și motorii ale aparatului mucociliar și exprimate clinic prin durere, tuse și expectorație mucoasă, sau mucopurulentă. Obișnuit odată cu mucoasa bronșică este interesată și cea a traheei, încît este corect să vorbim despre traheobronșita acută.

Etiologie. După natura lor, factorii etiologici ai traheobronșitelor acute pot fi împărțite în: 1) infecțioși; 2) fizico-chimici și 3) alergici. Rolul principal revine factorilor infecțioși. Infecțiile sînt reprezentate în 80% din cazuri de către virusuri (14), aproape orice virus patogen pentru om putînd afecta și căile respiratorii (14).

Au fost identificate peste 100 diferite virusuri, după cum urmează:

I. Adenovirusuri — 31 de serotipuri.

II. Reovirusuri — 3 serotipuri.

III. Picornavirusuri (virusuri mici conținînd acid ribonucleic) reprezentați de: a) rinovirusuri (peste 80 de serotipuri) cu tropism nazal, dar putînd afecta și traheea și bronhiile; b) enterovirusuri: 1) poliovirusuri; 2) Coxsackie A (peste 24 de serotipuri); 3) Coxsackie B (6 serotipuri); 4) Echovirusuri (*E*nteric *C*ytopathic *H*uman *O*rphan — numite astfel, deoarece atunci cînd au fost izolate de la om nu se cunoștea boala pe care o produc) peste 30 de serotipuri — tipurile 11, 20 și 28 — răspunzătoare de infecții ale tractusului respirator.

IV. Mixovirusuri — numite astfel datorită afinității lor pentru mucoase: a) virusul gripal A_0, A_1, A_2 (sau asiatic), B și C; b) virusul paragripal, agent al traheobronșitelor la copii (5 tipuri) și virusul sincițial respirator, numit astfel deoarece produce sinciții în culturile infectate.

V. Coronavirusuri, apropiate rinovirusurilor, colonizează mucoasa nazală și faringiană putînd interesa la copii și căile respiratorii inferioare.

Toate aceste virusuri sînt lipsite de specificitate, fiecare din ele, în funcție de reactivitatea organismului, putînd realiza fie o coriză, faringită, laringită, traheobronșită acută, fie o bronșiolită severă sau o pneumonie.

În ceea ce privește bacteriile, acestea sînt reprezentate în primul rînd de pneumococi, streptococi, *Haemophilus influenzae* și mai rar de stafilococi, *M. catarrhalis*, ciuperci sau unele spirochete (10).

Factorii fizico-chimici sînt reprezentați îndeosebi de vapori de amoniac, hidrogen sulfurat, acetonă, acizi — clorhidric, sulfuric, acetic —, oxizi de azotat, formol și multe alte gaze și vapori iritanți, particule fin pulverizate, fumul în amestec cu ceața, întîlnit în zonele puternic industrializate și condiții climatice necorespunzătoare. Mai poate interveni aspirația de suc gastric sau apă de mare (1, 2, 3).

Factori alergici. Variate substanțe organice și anorganice, diferite microorganisme pot declanșa reacții inflamatorii traheobronșice acute datorită unor reacții de tip alergic-hiperergic.

Patogenie. Grefarea virusurilor este favorizată de reducerea eficienței aparatului mucociliar, scăderea capacității de apărare celulară și umorală a aparatului respirator. Astfel, fumatul, atmosfera poluată, expunerea la variații de temperatură și umiditate, foamea, frigul, surmenajul, schimbarea situațiilor sociale sau a structurilor de grup, modificarea profundă a felului de viață sau orice altă circumstanță care favorizează creșterea secreției de 17-hidroxicorticosteroizi reprezintă un complex de factori care se însoțesc de creșterea incidenței infecțiilor respiratorii (7, 12, 21).

Virusurile afectează întîi funcția și mai apoi structura aparatului mucociliar. Apar procese inflamatorii, iar prin dezgolirea terminațiilor nervoase și coborîrea pragului de excitabilitate, excitații neînsemnate, subliminare, dau naștere unor reacții deosebit de intense. În realizarea acestora intervin atît tulburări locale, cît și mecanisme reflexe, în care ramul aferent al arcului reflex este necunoscut, cel eferent fiind reprezentat de nervul vag, dovadă că aceste reacții pot fi blocate cu ajutorul atropinei (11, 16, 22).

Acțiunea substanțelor iritante, vapori și gaze, se datorește faptului că acestea se dizolvă în pelicula de mucus modificîndu-i structura fizico-chimică, cît și mecanismele care asigură energia necesară activității aparatului ciliar.

În cazul reacțiilor alergice, acestea se însoțesc de punerea în libertate a unor mediatori chimici capabili să acționeze — printre altele — și asupra receptorilor histaminergici, producînd astfel modificarea permeabilității capilare și declanșarea proceselor inflamatorii.

În afara acțiunii asupra mucoasei traheobronșice, aceiași agenți cauzali ar putea acționa și asupra mucoasei faringo-amigdaliene, realizînd pe cale reflexă, mediată vagal, reacții inflamatorii și bronhoconstrictoare întrutotul asemănătoare celor întîlnite în traheobronșite (13).

În traheobronșitele acute, procesele inflamatorii sînt limitate obișnuit la nivelul traheei și bronhiilor mari, fără a fi exclusă însă afectarea și a celor mici. Afectarea acestora este mai frecventă la copii unde lungimea mai redusă a arborelui bronșic le fac mai vulnerabile, iar lumenul mai mic explică apariția tulburărilor respiratorii, uneori deosebit de severe (18). La adulții fumători cu sau fără bronșită cronică, la care preexistă o bronșiolită nedecelabilă încă, traheobronșita acută poate produce o perturbare a raportului ventilație/perfuzie cu consecințe asupra schimburilor gazoase (8).

Morfopatologie. Mucoasa traheei şi bronhiilor mari prezintă pe viu, la bronhoscopie, o îngroşare variabilă prin edem şi infiltrare şi este acoperită de un exsudat fluid; lumenul căilor aeriene se reduce. Mucoasa are tendinţa să lunece, să facă pliuri, în condiţiile unui efort de tuse. Biopsiile bronşice evidenţiază edemaţierea corionului mucoasei, o infiltraţie variabilă cu granulocite, limfocite şi macrofage, care interesează toate straturile peretelui bronşic, dar mai accentuat epiteliul şi corionul mucoasei, puternic hiperemiate. Epiteliul apare adesea infiltrat (intercelular) cu granulocite. Întregul proces conduce la denudarea stratului de celule bazale, pe întinderi variabile. Procesele regenerative sînt reduse.

Tabloul clinic. Traheobronşitele acute datorite virozelor se întîlnesc cu precădere în anotimpurile reci şi umede şi aceasta datorită, între altele, şi faptului că unele virusuri se multiplică preferenţial la temperaturi mai scăzute. Obişnuit boala începe cu frison, senzaţie de frig, stare generală de rău, dureri musculare difuze, cefalee, uneori dureri oculare, lăcrimare, strănut, rinoree, arsuri în fundul gîtului, toate însoţite de o stare subfebrilă. Afectarea traheei şi bronhiilor mari se manifestă prin apariţia unei senzaţii de gîdilare sau arsură retrosternală, însoţită de tuse fără expectoraţie. Tusea este declanşată de vorbire, efort respirator minim, schimbarea temperaturii atmosferei etc. şi se însoţeşte de accentuarea durerilor toracice, retrosternale şi a cefaleei. Uneori tusea este atît de rebelă şi chinuitoare, încît împiedică somnul şi epuizează bolnavul. În cazul afectării şi a laringelui apare răguşeala, tusea îşi modifică timbrul, respiraţia devine zgomotoasă, apare dispneea.

Această primă fază, pe care vechii clinicieni au numit-o de cruditate, este urmată la cîteva zile de o alta, caracterizată prin apariţia expectoraţiei. Sputa creşte cantitativ de la o zi la alta şi capătă caracter mucopurulent sau purulent, devine mai fluidă şi mai uşor de eliminat. De aceea a fost denumită fază de cocţiune. Obişnuit, odată cu aceasta se remarcă îmbunătăţirea stării generale. Alteori, modificărilor locale datorite infecţiei virotice, li se adaugă o infecţie bacteriană, situaţie în care starea febrilă persistă, iar gradul purulenţei sputei este în funcţie de numărul polinuclearelor din spută. Uneori sputa este hemoptoică, datorită ruperii capilarelor congestionate în timpul tusei. Temperatura revine la normal după 4—5 zile, tusea se reduce ca intensitate, poate fi controlată de bolnav, iar sputa scade progresiv, pierzîndu-şi caracterul purulent. După 8—10 zile bolnavul se consideră vindecat, deşi tusea şi expectoraţia mai pot persista, uneori chiar 2—3 săptămîni. La fumători, durata bolii este obişnuit mai lungă şi aceasta cu atît mai mult cu cît bolnavul reia mai devreme fumatul, înainte ca mucoasa traheobronşică să se fi refăcut, ceea ce necesită obişnuit cîteva luni. Aceeaşi evoluţie mai prelungită şi mai severă poate fi întîlnită la persoanele în vîrstă, etilici, bolnavi cu pneumopatii cronice, cardiaci etc. În unele cazuri, după depăşirea fazei acute bolnavul păstrează timp îndelungat o hiperreactivitate mucosecretorie, iar alteori tusea se prelungeşte şi capătă caracter spastic, astmatiform. Aceasta se datoreşte persistenţei unor reacţii inflamatorii nespecifice şi dereglării mecanismelor reflexe datorită hiperexcitabilităţii terminaţiilor nervoase din căile respiratorii.

La auscultaţie inflamaţia traheei poate rămîne mută sau poate da naştere cîtorva raluri perceptibile doar presternal. Procesele inflamatorii şi prezenţa secreţiilor în bronhiile de gradul III sau IV dau naştere ralurilor ronflante şi sibilante, iar afectarea bronhiilor mai mici se exprimă prin raluri subcrepitante de diferite mărimi. Ralurile se înmulţesc, se diversifică, îşi schimbă obişnuit caracterul după tuse, datorită bronhospasmului declanşat de creşterea bruscă a presiunii în căile aeriene şi mobilizării secreţiilor.

Imaginea radiologică a plămînului este normală, dar acest examen trebuie totdeauna făcut pentru a nu trece neobservată existenţa unei pneumopatii.

Leucograma este obişnuit normală sau manifestă o tendinţă către leucopenie, cu predominanţa limfocitelor şi monocitelor. În cazul suprainfecţiei bacteriene se poate constata virarea către leucocitoză cu polinucleoză.

Traheobronşita acută prin inhalare de vapori şi gaze toxice, aspiraţia de suc gastric sau apă de mare prezintă tablouri clinice mult deosebite faţă de forma descrisă mai sus. Debutul este, obişnuit, cu mult mai dramatic: poate apărea edem glotic cu grave tulburări respiratorii, edem intens traheobronşic cu exsudaţie fibrinoasă şi necroza mucoasei, ceea ce favorizează suprainfecţiile bacteriene. În cazul afectării şi a bronhiilor mici şi bronhiolelor pot apărea tulburări respiratorii deosebit de severe.

Traheobronşita alergică. Însoţeşte adesea o rinită sau sinuzită alergică. Tusea are obişnuit caracter spastic, astmatiform, însoţită adesea de expir prelungit, şuierător — *„wheezing"* —, iar sputa este bogată în eozinofile. Cînd numărul acestora este excesiv de mare, sputa capătă caracter purulent. Ralurile bronşice sînt foarte mobile, auscultaţia plămînului aminteşte criza de astm, iar episodul acut ar reprezenta un echivalent astmatic (20).

Forme clinice. În funcţie de intensitatea agentului cauzal, rezistenţa imunologică şi reactivitatea organismului, traheobronşitele acute se pot prezenta la copii sub forma unei *laringotraheobronşite obstructive,* în care — datorită edemului glotic — apar grave tulburări respiratorii sau sub forma bronşitei capilare denumită şi bronşiolita acută, în care procesele inflamatorii din lumenul bronhiolelor şi din jurul acestora afectează profund ventilaţia plămînului; zone de hiperinflamaţie, realizate prin efect de capcană, alternează cu teritorii atelectatice, ceea ce perturbă schimburile gazoase. La copii bronşiolita acută se poate instala în cîteva ore, în plină sănătate, sau la 1—2 zile în cursul unei traheobronşite acute obişnuite. Temperatura creşte rapid, apare dispneea severă cu polipnee, cianoza mucoaselor, bătăi ale aripilor nasului, stare de agitaţie, facies toxic, tahicardie, hipotensiune arterială cu tendinţă către colaps vascular. La vîrstnici instalarea este mai lentă, fără febră sau stare subfebrilă. Hipotermia indică o gravitate excepţională. Dispnee progresivă cu polipnee care extenuează bolnavul. Apar suferinţe cardiovasculare.

La examenul clinic, pe lîngă ralurile bronşice mari, uneori apar şi raluri subcrepitante şi crepitante pe ambele arii pulmonare. Examenul radiologic pune în evidenţă umbre multiple, diseminate neregulat, cu limite neprecise, alteori aspect de diseminare nodulară datorită focarelor de atelectazie şi inflamaţie lobulară. Atît la copii, cît şi la vîrstnici, prognosticul este sever, letalitatea depăşind 60% din cazuri.

Individualizarea unor forme clinice în funcţie de caracterul macroscopic al sputei — bronşite hemoragice, purulente, pseudomembranoase etc.

— este utilă numai în măsura în care aceasta ar oferi unele indicații asupra etiologiei, „terenului" sau asupra atitudinii terapeutice. Obișnuit, caracterul sputei se schimbă de la o perioadă la alta a bolii.

Bronșita localizată, segmentară, lobară sau chiar a unui plămîn întreg impune investigații în vederea elucidării cauzelor favorizante.

Bronșitele acute din cursul unor boli infecțioase reprezintă doar o manifestare în cadrul unui tablou clinic și biologic mai complex.

Diagnosticul poate fi afirmat pe baza examenului clinic. Mai dificil este diagnosticul etiologic. Etiologia virotică este presupusă plecînd de la manifestările generale ale viremiei, afectarea căilor respiratorii superioare: nas, faringe, laringe, conjunctive, apariția sub forma unor mici epidemii în colectivități închise. Etiologia bacteriană — primară sau de suprainfecție — este sugerată de existența frisoanelor repetate, febră, aspect mai toxic, uneori o amigdalită purulentă, caracterul purulent al sputei. În unele cazuri se impune examenul bacteriologic.

Intervenția factorilor fizico-chimici și alergici poate fi presupusă ținînd seama de circumstanțele de apariție a bolii, acuitatea fenomenelor clinice, manifestările bronhospastice.

Complicații. Sinuzitele purulente pot apărea la orice vîrstă, otitele mai ales la copii.

Prognosticul este în funcție de vîrsta bolnavului, starea celorlalte organe și capacitatea de apărare a organismului.

Profilaxia constă în mărirea rezistenței organismului printr-o alimentație corectă, mișcări în aer liber, exerciții fizice, adaptarea progresivă la variațiile de temperatură, suprimarea fumatului, corectarea unor malformații sau infecții în căile respiratorii superioare și în evitarea aglomerațiilor umane în condiții epidemiologice favorizante. Eficiența vitaminei C este discutabilă; ea poate fi folosită mai ales în timpul perioadei de refacere a mucoasei (19).

Tratament. *Igieno-dietetic:* repaus fizic și vocal într-o cameră cu temperatură convenabilă și cu un grad ridicat de umiditate a aerului. În acest scop se aplică pe calorifer sau sursa de căldură folosită șervete umede sau recipiente cu apă. La acestea se pot adăuga diferite procedee inhalatorii a căror eficiență, deși discutabilă, este fixată de tradiție. Lichide suficiente sub formă de ceaiuri calde, lapte, supe, sucuri de fructe, unele băuturi slab alcoolizate sînt utile. Alimentația este lăsată obișnuit la alegerea bolnavului recomandînd folosirea alimentelor și băuturilor călduțe pentru evitarea tusei precum și evitarea băuturilor și alimentelor reci.

Tratamentul medicamentos este în primul rînd simptomatic. Tusea va fi combătută în prima fază, cînd este chinuitoare și inutilă, cu preparate de dionină și codeină sub formă de picături, după formula: Rp. Codeină fosforică, dionină clorhidrică $\overline{aa}$ 0,10 g, apă distilată 20 ml; D.s. intern, cîte XX picături de 3—4 ori pe zi sau preparatul comercial Codenal, în care codeinei i se asociază fenobarbitalul, cîte 3—5 comprimate pe zi. În cazul în care preparatele de dionină și codeină sînt contraindicate, tusea poate fi combătută cu Calmotusin, cîte XV picături de 3—5 ori pe zi și la nevoie Tusan mite cîte 4—6 comprimate sau Tusan forte 1—2 comprimate pe zi. Cînd devine productivă nu mai trebuie combătută în cursul zilei, iar noaptea numai dacă împiedică somnul bolnavului. Eficiența siropurilor și

14*

infuziilor expectorante este discutabilă, esențial fiind un aport satisfăcător de lichide.

Fenomenele inflamatorii, febra și durerea sînt combătute cu acid acetilsalicilic 0,5 g de 4 ori pe zi sau Aminofenazonă 0,30 g, 4—6 tablete pe zi.

Antibioticele și chimioterapicele. Inflamația asigură bune condiții pentru traversarea antibioticelor și altor substanțe antiinfecțioase cum ar fi penicilina, ampicilina, tetraciclina sau Cotrimoxazol (5).

Acestea pot fi administrate preventiv la copii, vîrstnici, indivizi tarați etc., caz în care se poate folosi Cotrimoxazol (Biseptol, Septrin) cîte 2 tablete de 2 ori/zi (5, 14), sau penicilina V pe cale orală 600 000—1 200 000 U/zi înainte de mese, tetraciclină 0,50 g de 2 ori/zi.

Curativ sînt utile în cazul suprainfecțiilor bacteriene pînă la obținerea rezultatelor bacteriologice — plecînd de la datele statistice care arată că germenii cel mai frecvent întîlniți în aceste cazuri sînt pneumococul și *Haemophilus*, ambii sensibili la ampicilină, cîte 1 g la 6 ore, peroral. Poate fi folosită eventual penicilina, eritromicina rămînînd ca antibiotic de rezervă.

Procesele inflamatorii reziduale pot fi tratate cu Prednison 30—40 mg/zi, antiinflamatorii din grupul pirazolonului (fenilbutazona), fenspiride sau indometacin. Acestora li se pot asocia preparate de atropină, deoarece adesea tusea este determinată prin mecanisme reflexe mediate vagal.

Bronșiolitele acute necesită internarea de urgență, oxigenoterapie, antibioterapie și corticosteroizi.

BIBLIOGRAFIE

1. **Anastasatu C.** — Poluarea atmosferică și afecțiunile respiratorii. Pneumoftiziologie clinică, Ed. didactică și pedagogică, București, 1978.
2. **Anastasatu C.** — Fumatul și rolul său în patologia pulmonară. Pneumoftiziologie clinică, Ed. didactică și pedagogică, București, 1978.
3. **Anastasatu C., Cristea M., Cărpinișan Liana, Fierbințeanu Olga** — Fumatul și frecvența unor simptome bronșice la tineri, Ftiziologia (Buc.), 1972, **21**, 3, 247—260.
4. **Bénard Y., Morrel C., Leménager J., Bergogne E.** — Étude de la flore bronchique à l'aide de la fibroscopie protégée chez les bronchitiques chroniques surinfectés, Rev. franç. Mal. Resp., 1978, 6, 4, 417—418.
5. **Bergogne-Berezin E., Morrel C., Bénard Y., Berthelot G.** — Étude de deux critères d'inflammation bronchique et de leurs corrélations avec la pénétration des antibiotiques dans les sécrétions bronchiques, Rev. franç. Mal. Resp., 1978, 6, 5, 507—514.
6 **Bruckner I., Anastasatu C.** — Pneumologie, Ed. medicală, București, 1965.
7. **Cassel E. J., Lebowitz M., McCarroll J. R.** — The relationship between air pollution, weather and symptoms in an urban population, Amer. Rev. resp. Dis., 1972. **106**, 5, 677—683.
8. **Cate T. R., Roberts J. S., Russ M. S., Pierce J. A.** — Effects of common colds on pulmonary function, Amer. Rev. resp. Dis., 1973, **108**, 4, 851—858.
9. **Cumming G., Semple S. J.** — Disorders of the respiratory system. Blackwell Scientific Publications, Oxford-London-Edinburgh-Melbourne, ed. a II-a, 1980.
10. **Dascher F.** — Acute bronchitis, Münch. med. Wschr., 1980, **122**, 14, 52.
11. **Empey D. W., Laitmen L. A., Jacobs L., Gold W. M., Nadel J. A.** — Mechanisme of bronchial hyperreactivity in normal subjects after upper respiratory tract infection, Amer. Rev. resp. Dis., 1976, **113**, 2, 131—139.
12. **Hasselblad V., Riggan W. B.. Nelson W. C., Hammer D. I., Newill V. A.** — Cigarette smoking and hemagglutination inhibition response to influenza after na-

tural disease and immunization. Amer. Rev. resp. Dis., 1971. **104,** 3, 331—336.
13. **Kaufman J., Wright G. W.** — The effect of nasal and nasopharyngeal irritation on airway resistance in man, Amer. Rev. resp. Dis., 1969, **100,** 2, 141—146.
14. **Kreutz G.** — Antibiotika of unnötig, Münch. med. Wschr., 1979, **121,** 24, 805.
15. **Maximilian V.** — Actualități în medicina internă, Ed. medicală, București, 1978
16. **Miller W. C., Awe R.** — Effect of nebulized lidocain on reactive airways, Amer. Rev. resp. Dis., 1975, **111,** 6, 719—724.
17. **Parnell J. L., Anderson D. D., Kinnis C.** — Cigarette smoking and respiratory infections in a class of student nurses, New England J. Med., 1966, **274,** 979.
18. **Picken J. J.** — Prolonged effects of viral infections of the upper respiratory tract upon small airways, Amer. J. Med., 1972, **52,** 6, 738—746.
19. **Proctor D. F.** — The upper airways, Amer. Rev. resp. Dis., 1977, **115,** 1, 97—129.
20. **Seropian E.** — Alergia respiratorie și digestivă, Ed. medicală, București, 1972.
21. **Voors A. W., Stewart G. T., Gutekunst R. R., Moldow C. F., Jenkins C. D.** — Respiratory infection in marine recruits. Influence of personal characteristics, Amer. Rev. resp. Dis., 1968, **98,** 3, 494—500.
22. **Waltemath C. L., Bergman N. A.** — Increased respiratory resistance provoked by endotracheal administration of aerosols, Amer. Rev. resp. Dis., 1973, **108,** 3, 520—526.

3.

BRONHOPNEUMOPATIA CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ

Definiție. Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC, COPD, COLD) pneumopatia cronică nespecifică (CNSLD), obstrucția cronică a căilor aeriene (CAO), și alți termeni similari, au fost folosiți în ultimii 20 de ani pentru a desemna afecțiunile pulmonare însoțite de dificultate în expirație, respectiv de disfuncție ventilatorie obstructivă. Așa cum se observă în fig. 3.1, noțiunea are un spectru extrem de larg, care se întinde de la afecțiuni intrinseci ale căilor respiratorii (mucoviscidoza), pînă la boli în care căile aeriene sînt indemne, dar elasticitatea plămînului este alterată și structura acinului profund modificată (emfizem). În zona centrală a spectrului, afecțiunile sînt însă frecvent intricate (bronșită — emfizem), poate datorită unor mecanisme patogenice comune, ca fumatul, expunerea la poluanți sau infecție (11).

În perioada în care cunoștințele medicale asupra istoriei naturale a modificărilor morfologice și funcționale ale bolii erau limitate, utilizarea termenului „bronhopneumopatie cronică obstructivă“ a fost utilă permițînd, în special, extinderea studiilor epidemiologice. Folosirea lui în medicina clinică, în lumina cunoștințelor actuale, este însă condamnabilă, deoarece pe de o parte creează medicului impresia că a stabilit un diagnostic fundamentat științific, fapt inexact. De aceea termenul BPOC este considerat astăzi ca un anacronism care nu-și mai are locul în practica medicală (18). Diagnosticul clinic trebuie să separe, în măsura posibilă, bronșita de emfizem și pe ambele de astmul bronșic. Dificultatea se datorește faptului că pentru definirea celor trei entități nosologice se folosesc criterii diferite:

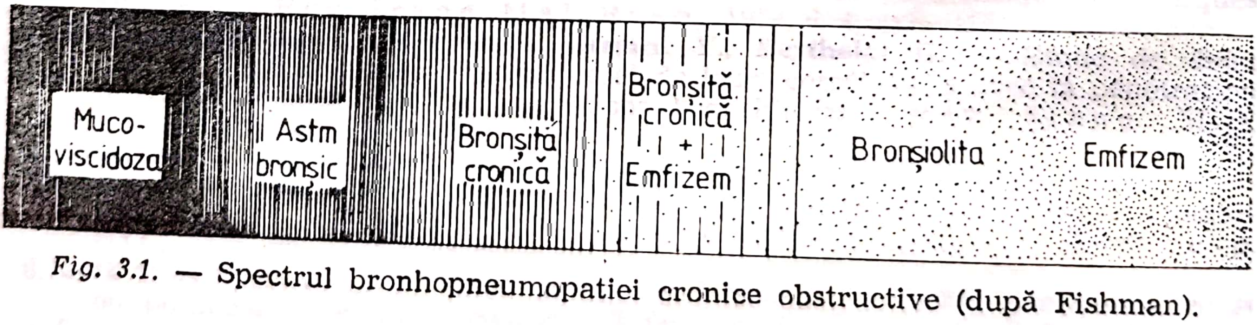


Fig. 3.1. — Spectrul bronhopneumopatiei cronice obstructive (după Fishman).

astmul bronşic este definit ca tulburare funcţională, emfizemul în termeni anatomici, iar bronşita în termeni clinici; în sfîrşit bronşiolita (boala căilor aeriene mici) este menţionată doar ca sindrom asociat.

Ca în toate bolile cronice, este dificil să se precizeze momentul îmbolnăvirii, respectiv momentul separării normalului de patológic. Bolnavul invalidat de insuficienţă respiratorie, dispnee şi tuse obositoare a prezentat ani întregi doar o moderată tuse matinală. Momentul în care această suferinţă poate fi numită bronşită cronică a fost ales convenţional (25).

Bronşita cronică este definită ca hipersecreţia de mucus suficientă pentru a produce tuse şi expectoraţie în majoritatea zilelor, cel puţin trei luni pe an, cel puţin doi ani consecutiv şi care nu este datorată altor cauze ca: tuberculoza, bronşiectazia, pneumoconioze, afecţiuni pulmonare localizate etc. Se poate folosi un criteriu adiţional: perioade de exacerbare a tusei şi expectoraţiei care au împiedicat bolnavul să lucreze cel puţin 3 săptămîni în ultimii doi ani.

Emfizemul este definit în termeni anatomici ca dilatarea spaţiilor aeriene situate distal de bronhiola terminală. Definiţia mai veche includea distrucţia septurilor alveolare pentru a diferenţia formele benigne de boală de cele mai severe. Diagnosticul clinic al emfizemului nu se poate stabili pe aceste criterii; el se bazează pe anumite simptome, semne şi anomalii funcţionale, care sînt frecvent asociate cu modificările morfologice corespunzătoare emfizemului. Diagnosticul clinic al bolii este doar prezumtiv.

Aceste definiţii pot fi uşor aplicate cazurilor tipice dar există şi forme în care bronşita cronică se apropie de emfizem, bolnavul prezentînd predominant dispnee însoţită de puţină tuse şi expectoraţie, de astm, în care predomină *wheezing*-ul şi obstrucţia bronşică reversibilă, sau de bronşiectazie, din cauza cantităţii mari de spută. În aceste cazuri este preferabil să se specifice în diagnostic ambele afecţiuni: bronşită cronică — emfizem sau bronşită cronică — astm, evitîndu-se termeni perimaţi, cu conţinut ambiguu ca: „bronşita astmatiformă" etc.

Primele descrieri ale bolii datează din secolul XVII, iar termenul „bronşită cronică" a fost folosit pentru prima dată de Badham în anul 1805. Timp de un secol şi jumătate acest diagnostic a fost utilizat curent în medicina clinică, pentru ca în ultimele decenii problema conţinutului său să fie reluată în discuţie. Interesul pentru bronşită a fost stimulat de creşterea dramatică a mortalităţii prin această boală, în episodul acut de poluare din Londra în 1952. Ulterior Fletcher atribuie diferenţa uriaşă dintre mortalitatea prin bronşită cronică în Anglia şi S.U.A., criteriilor diferite de diagnostic, în Statele Unite numindu-se emfizem, afecţiunea cunoscută în Anglia ca bronşită cronică. Această observaţie marchează începutul studiilor cooperative internaţionale şi a numeroaselor întîlniri între specialişti care pe baza datelor clinice funcţionale şi morfologice încearcă să separe bronşita de emfizem.

Prevalenţa. Modificările din ultimele decenii în structura patologiei au adus pe primul plan bolile cronice şi degenerative, în cadrul cărora afecţiunile respiratorii se situează pe primele locuri. Creşterea morbidităţii prin aceste boli este nu numai relativă (aparentă), datorită scăderii ponderii tuberculozei, ci şi absolută (reală). Fenomenul se datoreşte unui complex de factori dintre care amintim: prelungirea duratei medii de viață, creșterea procentajului de vîrstnici în populație, urbanizarea, poluarea atmosferică, intensificarea fumatului, creșterea expunerii profesionale la noxe respiratorii, supraviețuirea uneori cu sechele după infecții respiratorii, scăderea rezistenței nespecifice a organismului (sedentarism).

Mortalitate. Conform datelor statistice ale O.M.S., bronșitei cronice, emfizemului și astmului li se datoresc 1—8% din totalul deceselor; se observă însă mari diferențe între țări în ceea ce privește mortalitatea prin aceste boli. În parte, ele se datoresc diferențelor de diagnostic, terminologie sau codificare a cauzelor de moarte în țările respective; dar chiar înlăturînd aceste aspecte, diferențele sînt totuși evidente. În țările în curs de dezvoltare aprecierea exactă a mortalității este mai dificilă, din cauza prevalenței mari a tuberculozei; totuși se citează cifre ridicate în comunități rurale din Noua Guinee, Australia, Egipt. În R.S.R. mortalitatea prin bronșită cronică este cca $12{,}6\,^{0}/_{0000}$.

Dinamica cifrelor arată tendința continuă de creștere în toate țările, astfel în S.U.A. mortalitatea aproape se dublează la 5 ani. Se observă de asemenea variația sezonieră a mortalității prin bronșită și emfizem, majoritatea deceselor survenind în lunile decembrie-februarie și numărul cel mai mic în august și septembrie. Mortalitatea crește cu vîrsta la ambele sexe, efectul este însă mai evident la bărbați după 40 de ani. Alți factori care influențează mortalitatea sînt: fumatul, urbanizarea și profesiunea. *În concluzie: mortalitatea prin bronșită cronică și emfizem este ridicată în toate țările industrializate, în creștere rapidă în celelalte țări și ea afectează cu precădere bărbații fumători peste 50 de ani.*

Morbiditatea. Numărul exact al bolnavilor care suferă de bronșită cronică și emfizem pulmonar nu se poate stabili cu precizie decît prin studii epidemiologice; există însă un consens în literatură că cifra este în creștere evidentă în ultimele decenii. Datele statisticilor de sănătate publică arată că boala afectează peste 10% din populația adultă, respectiv mai mult decît tuberculoza și neoplasmul pulmonar laolaltă. *Morbiditatea reflectă aceleași tendințe, ca și mortalitatea, fiind semnificativ mai mare la populațiile cu procentaj ridicat de fumători, expuse la poluare, intemperii, condiții climatice și economice nefavorabile.* De aceea prevalența variază între 2—3% în țările calde, slab industrializate, la 17—20% în țările industrializate și pînă la peste 30% în țările nordice (16). În țara noastră am găsit prevalența variind între 3—4% în sate fără poluare, între 10—11% în mediul urban și aproximativ 20% într-o zonă de impurificare atmosferică intensă (24, 26). Rezultatele similare au fost obținute și în alte studii (10, 20).

Implicațiile socio-economice ale bolii cuprind nu numai pierderile financiare datorite prestărilor medicale ambulatorii, spitalizărilor repetate și prelungite, uneori în servicii de terapie intensivă, pensiilor de invaliditate; unele implicații economice sînt corelate cu pierderile de producție din cauza scăderii randamentului și absenteismului bolnavilor cu bronșită cronică; implicatele sociale sînt ridicate de integrarea bronșiticilor cronici în societate. Pentru exemplificare, amintim că în S.U.A. bronșita cronică și emfizemul ocupă locul al doilea, după afecțiunile cardiovasculare, drept cauză de invaliditate precoce (11). În Franța se estimează la aproximativ 3 miliarde franci anual costul bronșitei cronice. De menționat că tutunul aduce statului un beneficiu ceva mai mare de 4 miliarde franci și că pe lîngă bronșită fumatul mai determină și alte boli. Rezultă că bronșita cronică determină pe scară largă incapacitatea de muncă temporară sau definitivă, soldată cu pierderi importante pentru producție și că atît bolnavul cît și societatea suportă mari sarcini financiare din cauza ei.

Etiopatogenie. Etiologia BPOC nu este încă perfect elucidată. Ca în alte boli cu patogenie multifactorială, progresele din ultimele decenii au fost datorate extinderii cercetărilor, de la studiul cazurilor individuale, la grupuri de populație, respectiv folosirii metodelor epidemiologice (15). Cercetarea epidemiologică urmărește frecvența, distribuția și determinanții bolilor în populațiile umane. Pe lîngă aspectul descriptiv de stabilire a frecvenței bolii (prevalență), metoda permite și verificarea unor ipoteze etiopatogenice. În acest scop se aplică seturi de teste unor populații care au o serie de caracteristici comune, dar care diferă în ceea ce privește parametrul al cărui influență trebuie cercetată. Cu alte cuvinte se compară „populații standardizate“ în ceea ce privește vîrsta, sexul, fumatul, expunerea la poluare etc. Se pot astfel contura „factorii de risc“ care sînt statistic semnificativ asociați cu prezența bronșitei cronice și care intervin probabil în determinismul ei. Pentru studiul BPOC se folosește chestionarul standardizat (MRC) și înregistrarea probelor ventilatorii simple (7, 23).

Se pare că stimulii inițiali care duc la creșterea secreției de mucus în căile respiratorii sînt fumatul și poluarea atmosferică. Dacă cei doi factori acționează împreună, efectul lor este sinergic. Urmează infecția, inițial în puseuri acute, apoi cronică, care progresează către bronhiile mici ducînd la deteriorarea progresivă a funcției pulmonare, respectiv la instalarea sindromului bronho-obstructiv. Se asociază rolul factorilor endogeni și în special modificarea reactivității bronșice, care amplifică sindromul obstructiv (fig. 3.2). În cele ce urmează vom prezenta pe scurt principalii factori etiologici.

Fumatul. Dovada cea mai evidentă a relației dintre fumat și *mortalitatea* prin bronșită cronică, a făcut-o studiul întreprins de Doll și Hill asupra a 40 000 medici englezi. S-a observat că mortalitatea este semnificativ mai mare la fumători și că ea crește proporțional cu cantitatea de țigări fumate. În urma acestei observații, majoritatea medicilor au încetat fumatul și după 10 ani s-a constatat că la medici, mortalitatea prin bronșită scăzuse cu 24%, în timp ce la restul populației care a continuat să fumeze, cu toată utilizarea metodelor moderne de tratament, mortalitatea s-a redus doar cu 4% (8). Cercetări ulterioare confirmă această observație, ajungîndu-se la concluzia că fumătorii de țigări au mortalitatea „în exces“ cu 30—80% și că excesul evoluează paralel cu cantitatea de tutun consumată. „Costul biologic“ al fumatului este reducerea duratei medii de viață cu 3—4 ani; iar dacă ne referim numai la populația masculină de peste 40 de ani, reducerea este de 6 ani pentru cei ce fumează un pachet și de 8,3 ani la cei ce consumă peste două pachete de țigări pe zi. Referitor la BPOC, aproximativ 3/4 din decesele prin această boală se datoresc fumatului.

În ceea ce privește relația dintre fumat și *morbiditate*, reamintim observațiile lui N. G. Lupu, care numea „scleroza pulmonară tabagică“ bronșita cronică și emfizemul fumătorilor. Publicațiile românești preced observațiile din literatura străină, unde abia în 1954 se remarcă frecvența tusei la fumători. Studiul „populațiilor standardizate“ a permis evidențierea

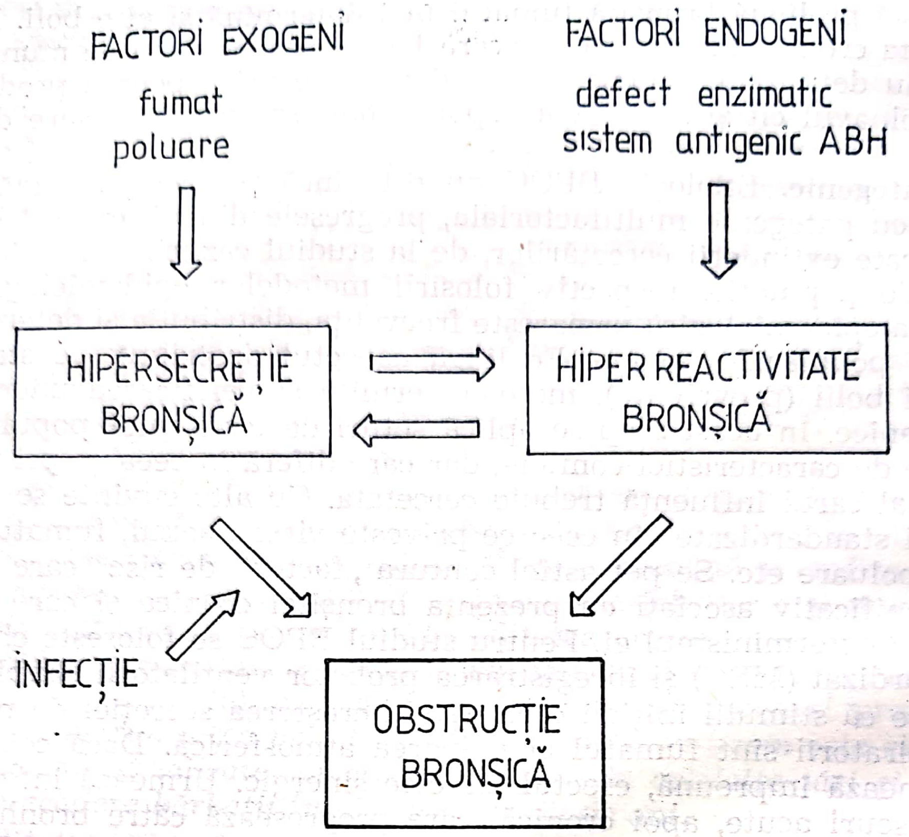

FACTORI EXOGENI
fumat
poluare
FACTORI ENDOGENI
defect enzimatic
sistem antigenic ABH
HIPERSECREȚIE BRONȘICĂ
HIPERREACTIVITATE BRONȘICĂ
INFECȚIE
OBSTRUCȚIE BRONȘICĂ

Fig. 3.2. — Patogenia bronhopneumopatiei cronice obstructive.

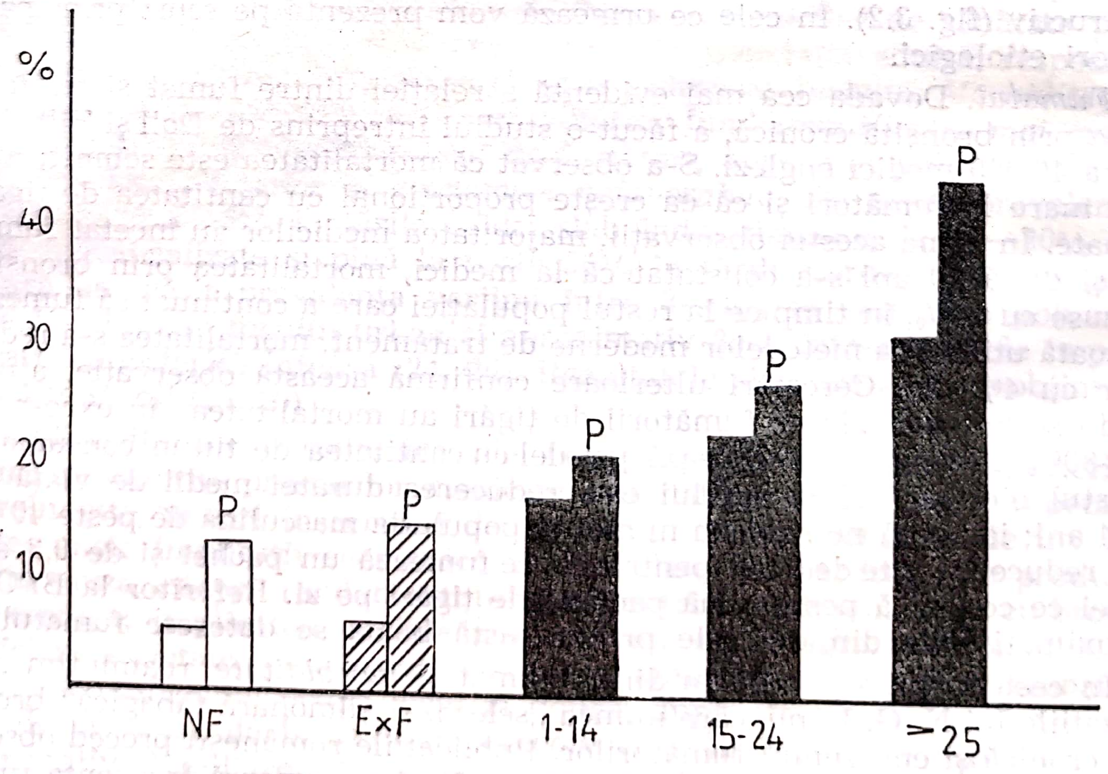


Fig. 3.3. — Prevalența bronșitei cronice în relație cu poluarea (P) la nefumători și fumători.

frecvenței ridicate a simptomelor respiratorii și a BPOC la fumători. Ținînd ceilalți factori constanți, diferența dintre prevalența bolii la fumători și nefumători este de aproape 6/1. S-a observat acest lucru studiind populația din sate fără impurificare atmosferică, dar cu condiții climatice diferite, din orașe, din zone intens poluate. În toate grupurile urmărite, efectul fumatului a depășit cu mult pe cel al altor factori etiologici, respectiv 70—90% dintre bronșitici erau fumători (fig. 3.3) (26).

Efectul fumatului apare precoce, jumătate din fumătorii tineri prezentînd măcar un simptom respirator. Ei solicită în mai mare măsură asistență medicală și necesită semnificativ mai multe spitalizări decît nefumătorii. Efectul fumatului este prezent la ambele sexe și apare și în mediul rural. Fumatul explică în mare măsură creșterea prevalenței BPOC cu vîrsta, accentuează simptomele respiratorii la muncitorii expuși la pulberi, mărește numărul infecțiilor pulmonare acute și deci absenteismul.

Multitudinea de studii consacrate fumatului au dus la precizarea cîtorva aspecte generale pe care le amintim pe scurt:

— Efectul fumatului depinde de tipul produsului consumat, la fumătorii de pipă sau țigări de foi, frecvența simptomelor respiratorii fiind similară cu cea întîlnită la foștii fumători sau chiar la nefumători.

— La fumătorii de țigări frecvența simptomelor respiratorii depinde de calitatea tutunului, fiind mai mare la persoanele care fumează țigări „tari“ (cu conținut mai ridicat în nicotină și gudroane). Deși s-a semnalat reducerea bronhospasmului la fumătorii care trec de la țigările obișnuite la cele cu filtru, efectul protector al filtrului nu a putut fi confirmat în alte studii.

— Efectul fumatului depinde și de modul în care se fumează, de profunzimea inhalării și de proporția consumată din țigară (lungimea mucului). Boala apare mai frecvent la persoanele care inhalează fumul și care fumează țigarea pînă la capăt; la aceștia și funcția pulmonară se degradează mai rapid. Explicația ar fi că rezidiile provenite din arderea vîrfului țigării sînt reținute parțial de baza acesteia, a cărei ardere devine cu atît mai nocivă.

— Efectele negative ale fumatului sînt cu atît mai pronunțate — cu cît vîrsta fumătorului este mai mică. Astfel, copiii părinților fumători au mai multe simptome respiratorii decît copiii nefumătorilor. Studii statistice au pus în evidență răspîndirea îngrijorătoare a fumatului printre tineri. La femei fumatul degradează funcția pulmonară și crește riscul celor expuse profesional la noxe respiratorii (38).

— Există o relație doză-efect între cantitatea de tutun consumată în timpul vieții (numărul de țigarete fumate pe zi×ani) și BPOC. Așa cum se observă în fig. 2, prevalența bronșitei crește aproape exponențial la marii fumători, efectul devenind și mai evident dacă persoanele locuiesc într-o zonă poluată. În sfîrșit, chiar creșterea frecvenței bolii cu vîrsta poate fi atribuită în mare măsură fumatului, ca factor de risc cumulat.

— Întreruperea fumatului are efect favorabil atît asupra puseurilor infecțioase sezoniere, cît și a bronșitei cronice; foștii fumători se comportă după cîțiva ani, aproape ca nefumătorii. Regresul simptomelor clinice este însoțit de obicei de ameliorarea funcției pulmonare, dacă alterarea sa nu este prea importantă.

— Reducerea funcției pulmonare este în relație directă cu numărul de țigări fumate. Efectul fumatului se exercită la nivelul căilor aeriene mici şi poate trece neobservat dacă nu se folosesc teste sensibile care să depisteze obstrucţia la acest nivel. S-a semnalat însă şi reducerea transferului alveolocapilar. Deteriorarea funcţiei pulmonare în timp este mult mai accentuată la fumători decît la nefumători. În experiment acut fumatul creşte rezistenţa în căile aeriene, efectul bronhoconstrictor fiind produs de particulele în suspensie şi mediat pe cale vagală.

În fumul de ţigară sînt numeroase substanţe toxice care interferează activitatea enzimelor oxidative şi inhibă mişcările cililor. Eliminarea pulberilor care pătrund în plămîn este mult mai lentă la fumători decît la nefumători. Mecanismul de autoepurare pulmonară se dereglează, secreţia bronşică stagnează, infecţia secundară este mai frecventă. Agenţii oxidanţi din fum deprimă activitatea antibacteriană a macrofagelor alveolare şi suprimă inhibitorii serici ai elastazei, enzimă implicată în distrugerea septurilor alveolare şi apariţia emfizemului. Sub influenţa fumatului se reduce cantitatea de surfactant alveolar şi se alterează mecanismul care reglează proprietăţile elastice pulmonare. Experimental, expunerea animalelor la fum de tutun duce la creşterea celulelor calciforme cu preponderenţa celor care produc glicoproteine acide. În glandele bronşice creşterea secreţiei de mucus după expunere la fum este mediată pe cale vagală. Alte modificări observate experimental după fumat sînt asemănătoare emfizemului uman şi fibrozei peribronşice. Dealtfel la necropsie, s-a observat atît prevalenţa crescută a emfizemului la fumători, cît şi hipertrofia stratului glandular din mucoasa bronşică; ultimul aspect este confirmat şi pe biopsiile bronşice prelevate la fumători.

Poluarea atmosferică. Episoadele clasice de poluare severă din valea Meusei, Donora, Londra şi New York au dovedit aproape experimental că ceaţa încărcată cu particule în suspensie poate omorî şi îmbolnăvi populaţia. S-a observat apoi că cea mai mare parte din decese erau datorate afecţiunilor respiratorii. Persoanele cu boli cronice preexistente, în special cele cu afecţiuni pulmonare şi cardiace, au fost deosebit de vulnerabile. Apariţia simptomelor la copii şi la animale, ca şi recurenţa lor la persoanele care deveniseră asimptomatice, au sugerat că poluarea poate să iniţieze sau să exacerbeze suferinţe pulmonare.

Poluarea atmosferică este produsă de bioxidul de sulf (SO_2) şi de particulele în suspensie care provin din arderea produşilor fosili (cărbune, petrol) la care se adaugă CO, oxidanţi şi hidrocarburi. În trecut nivelul de SO_2 şi particule evoluau paralel, deoarece aveau o sursă comună: arderea cărbunelui pentru încălzitul locuinţelor. Pe măsură ce se trece la forme mai eficiente de încălzire (termoficare), dar şi la industrializare mai intensă, tipul poluării atmosferice devine mai variat, însă nivelul său scade.

Nu este încă bine precizat nivelul la care poluanţii atmosferici încep să exercite o acţiune nefavorabilă asupra plămînului. Se admit ca limite pentru particule totale în suspensie 75 γ/m^3, medie geometrică anuală şi 260 γ/m^3 ca medie pe 24 de ore; iar pentru SO_2 80 γ/m^3, medie anuală şi 365 γ/m^3 ca medie pe 24 de ore. Aceste concentraţii au rol orientativ, deoarece ele nu ţin seama de tipul, mărimea şi distribuţia particulelor, nici de interacţiunea lor cu alţi poluanţi care poate să fie sinergică. Cercetări recente au arătat că nivelul sulfaţilor acizi din aer poate fi mai periculos pentru plămîn decît cantitatea de particule sau SO_2. De aceea SO_2 şi particulele, trebuie considerate mai degrabă ca indicatori ai poluării, decît ca agenți etiologici ai BPOC. Proprietățile fizice ale poluanților joacă un rol decisiv în determinarea efectului lor; astfel, pentru gaze factorul critic este solubilitatea lor, care condiționează cantitatea de substanță ce va ajunge în alveole, iar pentru particule, factorul critic este mărimea, deoarece determină locul de impact și tipul de reacție pe care îl vor declanșa.

Mecanismul prin care poluarea atmosferică favorizează apariția bronșitei nu este perfect elucidat. Experimental s-a dovedit că zgura provenită din arderea cărbunelui stimulează creșterea *H. influenzae*. Prin extrapolare se poate considera că inhalarea particulelor din fumul de cărbune predispune la infecții bronșice recurente cu *Haemophilus*. Alte cercetări au arătat că dacă animalele de laborator sînt expuse la acțiunea oxizilor de azot și a ozonului în concentrații asemănătoare celor din zonele cu poluare intensă și apoi li se administrează un aerosol cu *K. pneumoniae* sau streptococ, bacteriile devin mai virulente și infecția pe care o produc este mai severă. Fenomenul se datorește în parte deprimării activității macrofagelor alveolare ca urmare a inhalării ozonului și oxizilor de azot. Experimental expunerea la SO_2 sau aerosoli cu acid sulfuric determină iritația glandelor bronșice și mărește *clearance*-ul muco-ciliar. Particulele de cărbune pot transporta substanțe chimice caustice în alveole contribuind în patogenia emfizemului (34).

Cercetările epidemiologice au demonstrat aproape experimental relația dintre poluare și suferința cronică pulmonară. Astfel prevalența BPOC crește paralel cu gradul de urbanizare, „factorul urban" reprezentînd de fapt poluarea din marile orașe. În R.S.R. diferența dintre mediul rural și cel urban este evidentă (3,4% față de 10%). În orașe de mărime similară, situate în aceeași zonă geografică, dar cu niveluri diferite de poluare atmosferică, prevalența simptomelor respiratorii cronice a fost de două ori mai mare în orașul intens poluat. Cu alte cuvinte locuitul în zonă poluată dublează prevalența bronșitei cronice, care ajunge la aproximativ 20%, procentaj asemănător celui din țările industrializate (24, 27). Chiar în interiorul aceluiași oraș morbiditatea prin bronșită este mai mare în sectoarele cele mai poluate. Aceeași tendință se observă în ceea ce privește exacerbările bronșitei cronice și numărul de internări care evoluează paralele cu variația poluării atmosferice, indicatorul fiind nivelul SO_2. Asociația cu ceață și inversiunea termică potențează efectul nefavorabil al poluării, explicînd accidentele acute menționate la începutul acestui capitol. Mortalitatea urmează aceeași curbă, iar vîrfurile sale sezoniere coincid cu perioadele de ceață care împiedică eliminarea poluanților.

Dacă la poluarea atmosferică se asociază fumatul, efectul celor doi factori de risc este sinergic și nu aditiv. Astfel, dacă creșterea concentrației SO_2 atmosferic mărește prevalența simptomelor respiratorii, fenomenul este însă mult mai evident la fumători. Expunerea la oxidanți și poluanți proveniți din industria fotochimică, împreună cu fumatul, determină alterarea complexă a funcției pulmonare mult mai severă decît la nefumători. Studii epidemiologice au arătat că bronșita cronică simplă este în legătură mai ales cu fumatul. Dacă se asociază poluarea, caracterul obstructiv al afecțiunii devine evident, simptomul predominant fiind dispneea (24). Acțiunea mai pregnantă a poluării la bărbați decît la femei pare să reflecte de fapt expunerea lor mai accentuată la locul de muncă și efectul sinergic al fumatului; bărbații fiind fumători mai mari și în proporție mai ridicată decît femeile.

Efectul poluării este mai mare la vîrstă tînără. Ea favorizează apariția infecțiilor respiratorii sezoniere la copii, frecvența lor evoluînd paralel cu nivelul poluării. Studiile efectuate pe emigranți au arătat că persoanele care au emigrat din Anglia au mai mult cancer pulmonar și bronșită cronică, probabil din cauza expunerii lor în prima copilărie la poluare atmosferică intensă. Este probabil ca sub acțiunea nivelurilor ridicate de poluare, plămînul copiilor să sufere anumite alterări care îl fac ulterior mai susceptibil la bronșită sau emfizem. Studii cooperative întreprinse în mai multe țări europene au dovedit că în zonele cu poluare intensă, copiii au mai multe simptome respiratorii și că funcția lor pulmonară este mai proastă.

O formă particulară de poluare este cea din interiorul locuinței (indoor). Ea este deseori mai mare decît cea exterioară, în special în casele fumătorilor, ceea ce explică și modificările pulmonare observate la copiii fumătorilor. S-a observat că unii dintre factorii care influențează prevalența bronșitei la copii este numărul de persoane care locuiesc în camera copilului. Condițiile mai proaste de locuit din copilărie și adolescență favorizează apariția leziunilor căilor aeriene mici și a obstrucției bronșice la adulți. În concluzie s-a observat că variațiile în timp și spațiu ale morbidității și mortalității, ca și nivelul funcției pulmonare sînt corelate cu concentrația diferiților poluanți atmosferici. Pe de altă parte, studii recente sugerează că este puțin probabil ca reducerea poluării atmosferice generale să diminue impactul pe care bolile pulmonare cronice îl au asupra sănătății publice. Posibilitățile reale în acest domeniu sînt prevenirea fumatului și a expunerii profesionale la noxe respiratorii.

Ocupația. Încă din timpul lui Ramazzini expunerea la praf a fost considerată ca factor etiologic important pentru bolile pulmonare. Dezvoltarea metodelor moderne de diagnostic a permis diferențierea silicozei, a celorlalte pneumoconioze ca și a tuberculozei, totuși bronșita cronică și emfizemul sînt bolile cele mai frecvent observate după expunerea la praf. În Anglia s-a remarcat că minerii din minele de cărbune au mortalitatea de două ori mai mare decît a celorlalte persoane care lucrează tot în subteran, dar în mediu mai puțin prăfuit. Mortalitate ridicată prin bronșită s-a mai observat la oțelari, în special la cei care lucrează la formele de turnare, la furnaliști, forjori, în industria sticlei, chimică, textilă. În general, există un paralelism între intensitatea prăfuirii și BPOC, la fumători relația fiind și mai evidentă. Studiile epidemiologice au arătat că expunerea profesională la o mare varietate de pulberi contribuie la apariția bronșitei cronice și a emfizemului. De obicei, bronșita cronică este mai frecventă la minerii cu silicoză și în special la cei care au lucrat mult timp în subteran. Interpretarea legăturilor dintre intensitatea prăfuirii și suferința pulmonară este cîteodată dificilă, fiindcă parte din muncitori părăsesc meseria din cauza afecțiunii respiratorii (autoselecție).

Intoxicația cronică cu cadmiu, ca urmare a inhalării vaporilor de cadmiu, determină apariția emfizemului pulmonar. Deși substanța intervine în multe reacții biochimice, nu se cunoaște exact mecanismul prin care ea produce emfizem. S-a observat însă creșterea depunerii de cadmiu în plămînul, ficatul și rinichii persoanelor expuse profesional; fenomenul este și mai intens la fumători, deoarece țigările conțin și cantități mici de cadmiu.

Sindromul Shaver, formă de emfizem panacinar, care se credea că este produs de aluminiu sau silicați, este datorat de fapt inhalării produșilor derivați din arderea cărbunelui sulfuros, folosit în procedeul de purificare. Epidemiologic s-a constatat că emfizemul este mult mai frecvent la persoanele expuse la substanțe caustice, ca aldehidele, care pot fi inhalate împreună cu particulele de fum. Astfel s-ar explica prevalența mare a emfizemului la bucătarii care sînt expuși în mod cronic la fumul grătarelor pentru fript carnea. Ei inhalează particule de cărbune învelite în fenoli proveniți din coagularea proteinelor. Experimental s-a putut reproduce acest tip de emfizem (11). Expunerea profesională la oxizi provoacă de asemenea bronșită obliterantă și emfizem.

Prevalența ridicată a BPOC s-a semnalat și la muncitorii din industria de ciment, de talc, sau ca urmare a expunerii la pulberi organice de cînepă, in, praf de cereale (silozuri). În acest caz intervine și alergizarea la mucegaiurile care contaminează produsele organice. Cîteodată aprecierea rolului expunerii profesionale este dificilă, deoarece muncitorii sînt mari fumători, iar disocierea efectelor celor doi factori este complicată, fiindcă ei se potențează reciproc. În mare se poate afirma că expunerea profesională dublează riscul de a face BPOC (8).

Infecția. Bronșita cronică nu începe printr-o infecție acută care se cronicizează ulterior, astfel încît nu se poate stabili o legătură cauzală directă cu un agent infecțios. Pe de altă parte, evoluția bolii este marcată de exacerbări succesive, datorită infecțiilor repetate. Spre deosebire de persoanele normale care prezintă doar una, două infecții respiratorii sezoniere, la bronșitici infecția coboară în bronhiile mici și capătă evoluție trenantă și severă. Cu trecerea anilor exacerbările devin mai frecvente și durează mai mult. Deși infecțiile respiratorii acute nu produc disfuncție ventilatorie obstructivă permanentă, totuși urmărirea îndelungată a bronșiticilor a arătat degradarea „în trepte“ a funcției pulmonare după fiecare infecție. Experimental s-a putut produce hipertrofia glandelor bronșice și modificarea secreției atît prin inhalarea substanțelor iritante, cît și prin instilarea de germeni în trahee.

Cercetări mai noi au dovedit că infecțiile din copilărie determină apariția simptomelor respiratorii și perturbarea funcției pulmonare la adolescenți (15). Deosebit de importante sînt infecțiile din primul an de viață, care au în mod deosebit tendința de a produce leziuni definitive. Deoarece leziunea afectează căile aeriene mici (bronșiolele), care nu influențează rezistența la scurgerea aerului, decît dacă sînt compromise în mare parte și fiindcă plămînul are o excelentă capacitate de adaptare, modificările nu devin evidente decît mult mai tîrziu. Expunerea la poluarea atmosferică și tulburarea mecanismelor de apărare pulmonară favorizează repetarea infecțiilor și alterarea progresivă a bronhiilor micii, proces care începe în prima copilărie, dar se manifestă clinic abia la vîrstă mai înaintată.

Un alt mecanism patogen declanșat de infecția bronșică este cel imunologic. Antigenele bacteriene reacționează cu celulele sensibilizate, inițiind o reacție inflamatorie și distrugeri tisulare, prin mecanism analog cu cel din pielonefrita experimentală. Infecțiile virale, care produc necroza epiteliului bronşic şi au acţiune citotoxică asupra macrofagelor alveolare, sînt în special implicate în acest mod de reacţie.

În sfîrşit, factorii infecţioşi pot determina blocarea parţială a receptorilor β-adrenergici din bronhii prin mecanism asemănător celui indus experimental la şoarecii infectaţi cu *B. pertussis.* Alterarea receptorilor adrenergici duce la scăderea cantităţii de AMP ciclic intracelular şi din această cauză bronhiile devin hiperreactive la stimulii bronhoconstrictori. Acest mecanism este implicat în patogenia bronhospasmului care însoţeşte bronşita cronică. Infecţiile bacteriene sînt produse de obicei de pneumococ şi *H. influenzae* care sînt răspunzători de puseurile acute, cu spută purulentă. Nu s-a putut stabili dacă exacerbările bronşitei sînt datorate numai infecţiei bacteriene, sau dacă ele nu sînt iniţiate de iritanţi sau viruşi, infecţia bacteriană fiind doar o complicaţie. Studii longitudinale au arătat că infecţia este deseori produsă de germeni care persistă luni de zile în bronhii, cu tot tratamentul antibiotic. Unii autori consideră că prezenţa germenilor în spută nu este patognomonică decît dacă sînt în număr foarte mare şi coincid cu creşterea anticorpilor serici faţă de microorganismele respective. Specificitatea şi semnificaţia ac. faţă de *H. infuenzae* nu este însă perfect stabilită. *H. influenzae* joacă şi rolul de „patogen indirect“, deoarece secretă penicilinază şi anulează efectul antibioticului asupra patogenilor reali. Germenii gramnegativi (E. coli, proteus, P. aeruginosa) sînt izolaţi frecvent din sputa bronşiticilor trataţi mult timp cu antibiotice; semnificaţia lor este însă discutabilă. Alte specii, ca *N. catarrhalis,* cinereea şi subflava sînt mai puţin frecvente în sputa bronşiticilor, rolul lor în puseurile infecţioase nu este încă dovedit.

Infecţiile virale produc necroze ale celulelor epiteliale şi hipersecreţia glandelor bronşice. După infecţii virale apar anomalii ale funcţiei pulmonare care sugerează interesarea căilor aeriene mici; ele pot persista cîteva luni. Infecţiile virale sînt produse de: virusul sinciţial respirator, influenza, parainfluenza. Din cauza capacităţii sale mutagene şi a numărului mare de varietate, virusul gripal joacă un rol important, ca şi rinovirusurile care au un număr mare de serotipuri şi nu dau imunitate încrucişată. În concluzie infecţia reprezintă un factor patogen major; dar nu singurul răspunzător de apariţia BPOC, ci în asociere cu fumatul, poluarea sau predispoziţia. Legătura cauzală directă se poate face însă, între infecţie şi agravarea bolii.

Factorii endogeni. Existenţa unei predispoziţii congenitale în BPOC este sugerată de frecvenţa mai mare a bolii la persoanele de sex masculin, de aglomerarea cazurilor din anumite familii şi de concordanţa sa crescută la gemenii univitelini. S-a observat că rudele bronşiticilor au de 2—3 ori mai multă bronşită decît populaţia generală. Agregarea cazurilor de bronşită în anumite familii a fost confirmată de mai multe studii, în care s-a evidenţiat şi asemănarea funcţiei pulmonare între părinţi şi copii, efect ce pare independent de fumat. S-a semnalat de asemenea asocierea semnificativă între existenţa bronşitei cronice la părinţi şi frecvenţa ridicată a simptomelor respiratorii la copii. În sfîrşit studiile pe gemeni monozigoţi au demonstrat concordanţa evidentă în apariţia BPOC, care este de asemenea independentă de fumat. În acelaşi sens se înscriu observaţiile referitoare la prevalenţa diferită a BPOC, la populaţii care fumează în mod comparabil şi trăiesc în condiţii similare, dar au origine diferită ca: indienii din Guyana, aborigenii din Australia etc. (21, 2). Modul în care predispoziția genetică poate interveni în determinismul BPOC poate fi conturat pornind de la cîteva entități ca:

Bronșita cronică și mucoviscidoza adultului. Mucoviscidoza este condiționată de existența unei gene autosome anormale care se transmite recesiv. Frecvența formei homozigote este mică (0,3—$1^0/_{000}$), numărul heterozigoților este însă mult mai mare, ridicînd ipoteza intervenției acestui factor în patogenia bronșitei. Se descriu cazuri în care mucoviscidoza apare mai tîrziu, manifestarea predominantă fiind cea pulmonară și tabloul clinic asemănător bronșitei cronice cu wheezing, infecții recurente și obstrucție. Bazîndu-se pe aceste observații, unii cercetători consideră ca forme ușoare de mucoviscidoză pe bronșiticii care au concentrații mai mari de cloruri în secreția sudorală (peste 60—80 mEq/l). Interpretarea testului sudoral, în special la adulți, trebuie să țină seama nu numai de condițiile tehnice și de aportul alimentar de cloruri, ci și de o serie de afecțiuni care pot influența nivelul electroliților sudorali, ca: insuficiența suprarenală hipotiroidismul, diabetul insipid, deficiența glucozo-6-fosfatazei etc. Pe de altă parte bronșita cronică nu este mai frecventă între rudele heterozigote ai copiilor cu fibroză chistică. Pare deci puțin probabil ca modificarea secreției de mucus să joace un rol important în patogenia bronșitei. Mecanismul ce ar putea fi incriminat în acest caz este prezentat în figura 3.4.

Bronșita cronică și deficitele imune. Deficitele imunologice favorizează infecțiile bronhopulmonare recidivante; la persoanele cu defect în sistemul imun umoral infecțiile sînt de regulă bacteriene, în timp ce deficitul sistemului celular predispune la infecții virale și fungice. *Sindromul de deficiență a anticorpilor* alterărilor morfologice sau funcționale a limfocitelor B a fost de asemenea incriminat în patogenia bronșitei. În cadrul acestuia, *hipogamaglobulinemia idiopatică* este caracterizată prin reducerea imunoglobulinelor sub 3—400 mg/ml, prin scăderea limfocitelor B din sînge și prin incapacitatea lor de a secreta imunoglobuline sau de a răspunde la stimuli mutageni. Boala devine aparentă la 20—30 de ani, jumătate din cazuri au infecții respiratorii repetate și deseori bronșiectazii. *Hipogamaglobulinemia selectivă IgA* cea mai comună formă de deficit de anticorpi, cu prevalență 1/600 afectează predominant bărbații. Cu tot deficitul seric de IgA, în secreții se găsesc totuși anticorpi, deoarece IgM substituie IgA absent. Reducerea IgA a fost implicată în determinismul bronșitei, deoarece 1/3 din persoanele cu deficit de IgA au infecții respiratorii repetate complicate ades cu bronșiectazii. Dealtfel, în timp ce la persoanele normale infecțiile respiratorii determină creșterea IgA, la bronșitici, chiar după infecții severe, IgA nu mai cresc, deficiența afectînd mai ales „piesa secretorie". De remarcat că persoanele cu deficit de IgA, dar cu IgE normale au mai multe boli pulmonare decît cei cu IgE scăzute, sugerînd că în absența IgA, IgE pot fi dăunătoare.

Fără a fi puse în legătură directă cu bronșita cronică, se semnalează frecvența mare a infecțiilor bronșice la persoanele cu deficit de complement, de fagocite, la cei cu imunitatea celulară deprimată, sau cu deficiențe imunologice combinate (2, 21).

Hiperreactivitatea bronșică și bronșita cronică. O caracteristică a astmaticilor, observată și la persoanele cu bronșită cronică este sensibilitatea extremă a căilor aeriene la stimuli fizici, chimici şi farmacologici care produc obstrucţie bronşică importantă. Răspunsul anormal se datoreşte, în special, contracţiei musculaturii netede şi este înlăturat rapid de beta-adrenergice. Intervine de asemenea hiperreactivitatea altor sisteme, ca

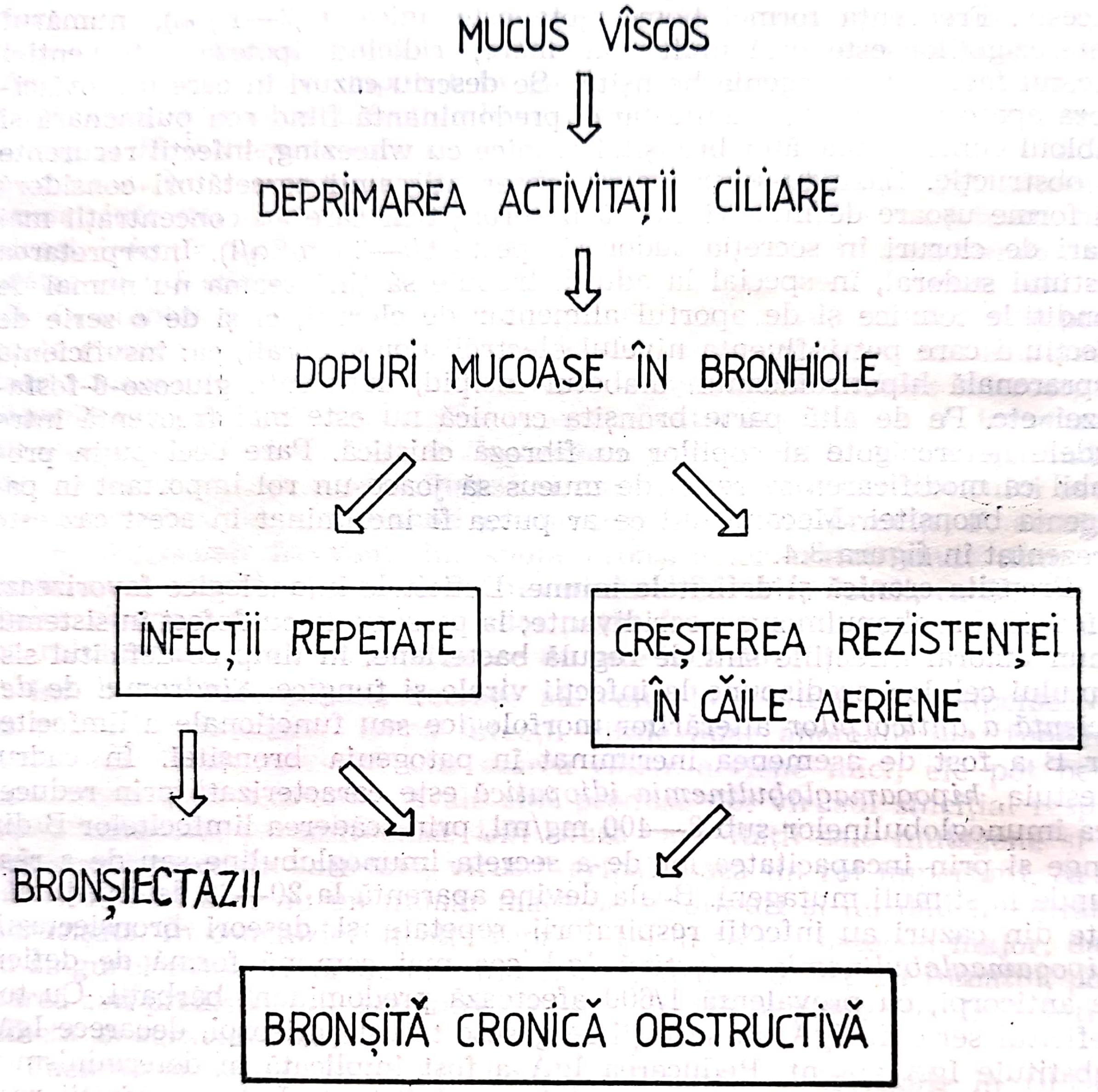

MUCUS VÎSCOS
DEPRIMAREA ACTIVITĂŢII CILIARE
DOPURI MUCOASE ÎN BRONHIOLE
INFECŢII REPETATE
CREŞTEREA REZISTENŢEI ÎN CĂILE AERIENE
BRONŞIECTAZII
BRONŞITĂ CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ

Fig. 3.4. — Relaţia dintre mucoviscidoză şi bronşita cronică (după Matthews).

acelea care reglează secreţia de mucus, tusea, tonusul vasomotor pulmonar şi tipul de respiraţie (4).

Studii epidemiologice au evidenţiat incidenţa ridicată a hiperreactivităţii bronşice la persoanele cu bronşită cronică (27). Deoarece hiperreactivitatea bronşică variază independent de fumat, are ritm circarian şi este influenţată nesemnificativ de vîrstă, ea pare să aibă caracter primar, reprezentînd o modalitate reactivă particulară a organismului. Cercetări prospective au arătat că deteriorarea funcţiei pulmonare este mai severă la fumătorii care au hiperreactivitate bronşică. La aceştia chiar consumul minim de ţigări determină reducerea serioasă a funcţiei ventilatorii. Hiperreactivitatea bronşică reflectă predispoziţia la bronşită cronică obstructivă şi nu este doar un epifenomen secundar bolii (26).

Infecţiile virale severe pot produce creşterea tranzitorie a activităţii bronşice. Efect similar are expunerea la ozon, NO_2, SO_2 etc. Aceşti stimuli acţionează ca agent incitant, care evidenţiază predispoziţia genetică, determinînd apariţia hiperreactivităţii manifeste. Studiile pe gemeni monozigoţi au arătat că hiperreactivitatea bronşică nu este numai sub control genetic, deoarece fraţii hiperreactorilor pot avea reactivitatea normală.

Relaţia dintre starea heterozigotă şi BPOC este mai puţin evidentă. Funcţia pulmonară a heterozigoţilor nu diferă semnificativ de cea a persoanelor normale. S-a semnalat frecvenţa mai mare a heterozigoţilor între bolnavii de BPOC, fără ca evidenţa să fie atît de convingătoare ca în cazul homozigoţilor. *În concluzie se poate afirma că deşi se admite unanim intervenţia factorilor endogeni în patogenia BPOC nu se poate stabili existenţa unui anume mod de transmisie, ci doar sugera posibilitatea unui model genetic multfactorial.*

Morfopatologie. Introducerea macrosecţiunilor de plămîn fixat în stare inflată, ca şi dezvoltarea morfometriei pulmonare au permis înţelegerea mai corectă a modificărilor morfologice în bronhopneumopatia cronică.

Hipersecreţia de mucus în glandele bronşice şi în celulele caliciforme constituie aspectul caracteristic al bronşitei cronice. Hipertrofia glandelor bronşice poate fi uşor apreciată folosind „indexul Reid" respectiv raportul dintre grosimea stratului glandular şi grosimea totală a peretelui bronşic. Se utilizează bronhiile primitive sau lobare, în care distribuţia glandelor este relativ uniformă şi plăcile cartilaginoase sînt dispuse paralel cu epiteliul. La persoanele normale glandele ocupă mai puţin de 1/3 din distanţa dintre epiteliu şi cartilajul subiacent. Acest raport este constant pentru toate căile aeriene la ambele sexe, la adulţi şi la copii (ceva mai mare la copiii sub 4 ani). La bronşitici raportul depăşeşte de obicei jumătate, observaţie care a fost confirmată de numeroşi cercetători (fig. 3.5). Se poate chiar stabili un paralelism între cantitatea de spută şi mărimea indexului Reid. Hiperplazia glandelor bronşice este corelată cu simptomele clinice ale bolii, ea nu are însă valoare predictivă, adică nu poate da indicaţii asupra evoluţiei bronşitei. Pe lîngă hipertrofia glandelor se observă şi hiperplazia celulelor secretorii, cu predominanţa celor mucoase care cresc considerabil. Se asociază modificări histochimice care indică schimbarea compoziţiei secreţiei (13, 17).

O altă caracteristică este creşterea numărului de celule caliciforme şi mai ales apariţia lor în bronhiile mici. De regulă hipertrofia glandelor în bronhiile mari şi hiperplazia celulelor caliciforme în bronhiole evoluează paralel. Sînt însă cazuri în care cele două modificări sînt disociate. Deşi contribuie puţin la producerea expectoraţiei, rolul hiperplaziei celulelor caliciforme este deosebit de important, ele fiind răspunzătoare de apariţia mucusului în căile aeriene mici pe care le poate astupa. (31).

Inflamaţia este de obicei discretă şi nu poate fi folosită drept criteriu de diagnostic în bronşita cronică (37). Edemul însoţeşte inflamaţia acută terminală, în care lumenul bronhiilor conţine exsudat mucopurulent, pereţii sînt infiltraţi, se pot forma microabcese. S-a descris hiperplazia moderată a musculaturii bronşice mai ales la cei care prezintă manifestări bronhoplastice. Atrofia cartilajului este mult mai discretă decît în emfizem. Macroscopic se observă accentuarea pliurilor longitudinale în bronhiile mari și apariția cutelor transversale în bronhiile mici. Arhitectura pulmonară este, în general, păstrată cu excepția asocierii emfizemului centrilobular.

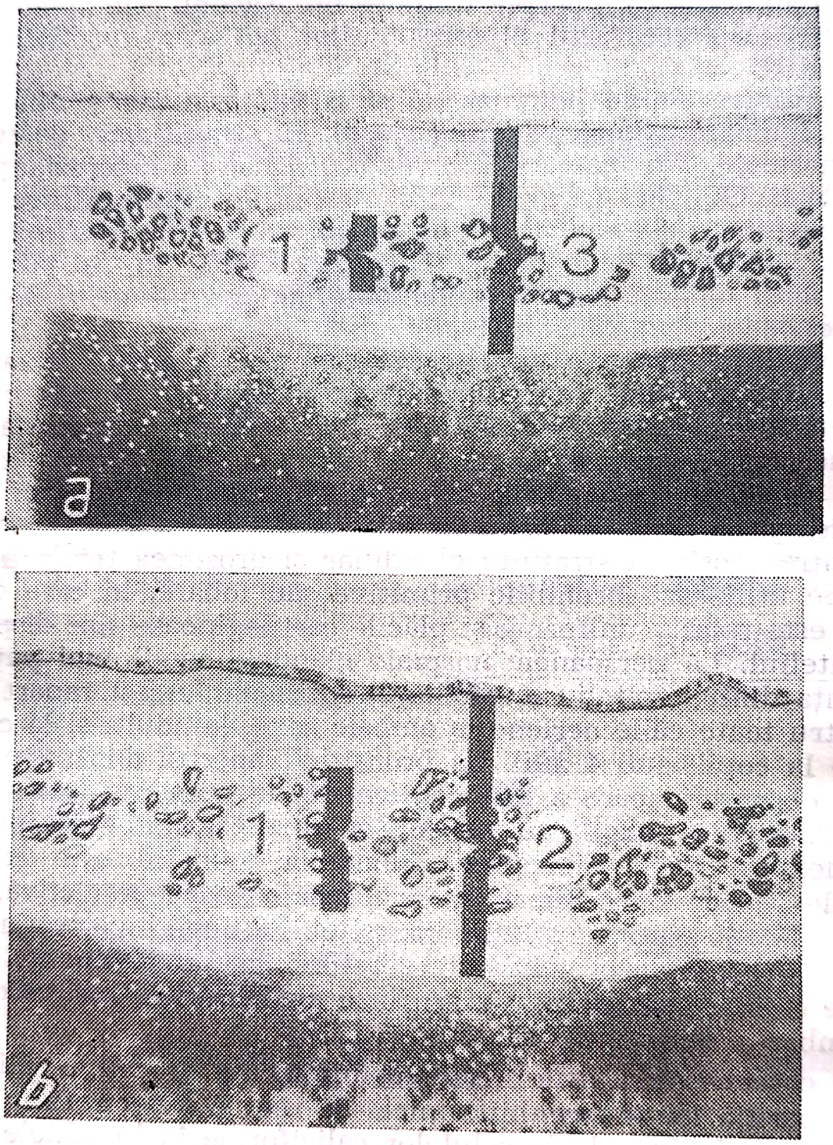


Fig. 3.5. a, b — Indexul Reid (după Reid).

Lezarea bronhiolelor conferă caracterul obstructiv al bolii. În cazurile letale s-a observat că dispariția căilor aeriene mici este în relație directă cu severitatea insuficienței respiratorii. Hipertrofia celulelor caliciforme duce la îngroșarea peretelui bronhiolelor care bombează în lumen. Celulele epiteliale devin mai înalte, se asociază edem, hipertrofie musculară și infiltrat inflamator urmat de proliferare conjunctivă. Se observă de asemenea fibroză, distorsionări, stenoze și chiar bronșiolită obliterantă

(8). Din cauza metaplaziei caliciforme apare mucus în bronhiolele care sînt în mod normal acoperite cu material tensioactiv, ceea ce face ca aceste căi aeriene să se colabeze mai ușor și să se deschidă mai greu.

În concluzie, obstrucția bronșică este rezultanta următoarelor componente:

— Discrinia secreției bronșice expresie a modificărilor histologice; creșterea numerică a celulelor mucosecretoare (raportul celule muco-secretoare: celule ciliare$>1:4$) și hipertrofia și hiperplazia glandelor bronșice (indexul Reid = raportul glande bronșice: perete bronșic$>0{,}36$). Ea constă într-o hipersecreție cu secreție modificată calitativ și afectează atît mecanismul de autoepurare a sistemului bronșic, cît și fluxul gazos fiziologic.

— Îngroșarea membranei bazale și modificări în peretele bronșic constînd în: hiperemie, edem, infiltrate celulare, fibrozări, îngroșarea musculaturii, atrofii, alterarea elasticității.

Tablou clinic. Deoarece istoria naturală a bronșitei este diferită de cea a emfizemului, la fel ca și prognosticul și atitudinea terapeutică este recomandabil separarea celor două entități. Chiar dacă bronșita cronică și emfizemul coexistă, în multe cazuri predomină una sau cealaltă. De aceea s-a încercat separarea bronșitei de emfizem, folosind date clinice radiologice și funcționale, care au fost comparate cu aspectul morfologic al macrosecțiunilor pulmonare. S-a observat astfel că emfizematoșii „luptă“ (fighters) împotriva obstrucției, își mențin ventilația ridicată și gazele sanguine normale au ca simptom principal dispneea și aspect „rozgîfîitor“ (pink-puffers). Dimpotrivă, bronșiticii sînt „neluptători (non fighters), au ventilație externă scăzută, gazele sanguine alterate, ca simptome principale tusea și expectorația și aspect „cianotic-buhăit“ (blue-bloater). Majoritatea bolnavilor au însă simptomatologie mixtă, asociind bronșita și emfizemul în grade variate mai ales în faza avansată a bolii. De aceea bronșita și emfizemul trebuie înțelese în sensul unui spectru patologic, ale cărui extreme au aspect tipic. Deși este posibil să se separe bronșita cronică de emfizem, cele două entități nu trebuie concepute independent, deoarece predominanța uneia dintre ele nu exclude asocierea celeilalte (34).

Simptomele caracteristice bronșitei cronice sînt: tusea, expectorația și ralurile bronșice. Bolnavul se prezintă de obicei cu ocazia unui episod infecțios care a exacerbat simptomele sau, după ani de evoluție, cînd afecțiunea a devenit invalidantă. Tusea fumătorului pare un simptom atît de banal, încît bolnavul îl neagă, chiar dacă medicul îl vede tușind. Anamneza judicios făcută va descoperi existența simptomelor de mulți ani.

Tusea, este cu predominanță matinală, adesea declanșată de contactul cu aerul rece, atmosfera poluată sau fumul de tutun. Cu timpul tusea devine mai frecventă, apare și în timpul zilei, se exacerbează noaptea. Accentuarea tusei în clinostatism a fost pusă în legătură cu eliminarea mai ușoară a secreției bronhice în poziția orizontală, dar poate și cu un reflex declanșat de contactul cu patul rece (8). Tusea poate fi productivă, sau uscată, iritativă, ineficientă, uneori cu chinte violente însoțite de ușoară obnubilare, fosfene sau sincopă. Sensibilitatea la iritanți și ceață a bronșiticilor poate fi atît de mare, încît ei sînt incapabili să meargă la lucru pe vreme cețoasă. Cu timpul tusea apare și vara. Ea se exacerbează adesea, în special în timpul infecțiilor intercurente.

Expectorația este un alt simptom nebăgat în seamă de bolnavi. Dacă descriu sputa, bolnavii o consideră albă, cenușie sau neagră, din cauza reziduurilor din fumul de țigară sau a particulelor în suspensie din aer. În puseurile infecțioase sputa devine purulentă galbenă sau verde; ulterior caracterul purulent se poate permanentiza. Dacă sputa este frecvent sanguinolentă sau se însoțește de hemoptizii repetate, trebuie suspectată asocierea cancerului bronșic. Pentru aprecierea gradului de purulență este recomandabil să se folosească clasificarea britanică:

M_1=mucoasă;
M_2=mucoasă cu flocoane purulente;
P_1=purulentă mai puțin de 1/3 din pahar;
P_2=purulentă între 1/3 și 2/3 din pahar;
P_3=purulentă integral.

Un test clinic simplu este testul tusei productive: bolnavul este invitat să tușească și se apreciază caracterul umed al tusei. Cantitatea de spută din primele ore ale dimineții și cea pe 24 de ore trebuie măsurată. Dacă ea depășește 100 ml și este frecvent purulentă sugerează existența bronșiectaziilor.

Episoadele infecțioase acute din timpul iernii sînt atît de frecvente în bronșita cronică, încît pot fi considerate drept criteriu suplimentar pentru definirea bolii. Infecția căilor respiratorii superioare coboară în bronhii, determinînd creșterea volumului de spută sau apariția caracterului purulent. La început, episoadele infecțioase sînt ușoare, nu necesită întreruperea lucrului, iar simptomele dispar lent în 1—2 săptămîni. Ulterior, se însoțesc de febră, dispnee și wheezing, durata și frecvența lor crește progresiv și ajung să invalideze bolnavul în anotimpul rece. Repetarea infecțiilor bronșice este răspunzătoare de degradarea funcției pulmonare.

Dispneea la bronșitici este ondulantă, de intensitate variabilă, mai accentuată în timpul puseurilor de infecție bronșică. Ea este influențată și de condițiile atmosferice, înrăutățindu-se în zilele reci și umede. Bronșita cronică poate fi considerată boală severă, doar cînd este însoțită de dispnee peste gradul 3. Dispneea este în raport invers cu VMax. Dispneea mai mică a bronșiticilor este explicată de reducerea sensibilității centrului respirator la stimulii hipoxic și hipercapnic. Pentru gradarea dispneei se poate folosi schema:

gradul 1=dispnee la urcat 2—3 etaje sau alergat pe teren plat;
gradul 2=dispnee la mers cu persoane de aceeași vîrstă pe teren plat;
gradul 3=dispnee la mers în pas propriu pe teren plat;
gradul 4=dispnee la spălat și îmbrăcat;
gradul 5=dispnee în repaus.

Cuantificarea corectă a dispneei este dificilă. În stadiile pe grupe de populație ea este corelată cu mărimea VEMS. Pentru cazuri individuale însă interpretarea simptomului este mai subiectivă.

Semne fizice. Bronșiticul este picnic, uneori obez, pletoric, cu facies congestiv, conjunctivele hiperemice sau cu sufuziuni sanguine, cu extremități calde. *Cianoza* apare inițial în timpul puseurilor infecțioase, ulterior capătă caracter permanent și poate ajunge atît de intensă, încît bolnavul devine „albastru buhăit". Din cauza poliglobuliei secundare, cantitatea totală de Hb redusă din sîngele bronşiticilor este mare, ceea ce explică şi cianoza lor atît de intensă. Degetele hipocratice semnalate în tratatele clasice ca semn de bronşită cu poliglobulie secundară se observă rar în această boală. Prezenţa lor sugerează posibilitatea asocierii neoplasmului bronşic.

Toracele este mai puţin dilatat decît în emfizem, cu cifoză dorsală şi sternul proiectat înainte. Din cauza ridicării sternului, traheea suprasternală este scurtată, semn caracteristic de obstrucţie bronşică. Din cauza variaţiei excesive a presiunii din torace apare tirajul intercostal şi al foselor supraclaviculare. Se poate observa asinergie respiratorie: în mod paradoxal coastele inferioare se strîng la începutul inspiraţiei. Inspiraţia bronşiticilor poate fi atît de zgomotoasă încît se aude de la distanţă, semnul fiind un indicator destul de corect al obstrucţiei căilor aeriene. Intensitatea acestui zgomot în inspiraţie creşte paralel cu debitul respirator. El se datoreşte scurgerii turbulente a aerului prin trahee şi primele generaţii de bronhii. Tot la nivelul traheei se poate auzi un sunet exploziv (click), generat de trecerea intermitentă a aerului printr-o bronhie aproape închisă (3). La auscultaţie se aud numeroase raluri ronflante, sibilante şi subcrepitante, care variază în intensitate şi localizare de la o zi la alta, labilitatea şi polimorfismul lor fiind caracteristice. *Wheezing*-ul expirator are originea în bronhiile mari şi mijlocii, care sînt comprimate din cauza creşterii presiunii transmurale şi oscilează între închidere şi deschidere. Cîteodată ralurile se aud şi după întreruperea voluntară a expiraţiei (semnul cimpoiului) din cauza inegalităţii obstrucţiei bronşice. Se pot asocia semnele cordului pulmonar sau ale insuficienţei respiratorii.

Turgescenţa jugularelor. Din cauza obstrucţiei bronşice presiunea intratoracică creşte apropiindu-se de cea atmosferică. Din această cauză venele jugulare sînt destinse, iar pulsul jugular se percepe la cîţiva cm deasupra manubriului. Turgescenţa jugularelor constituie un semn de insuficienţă cardiacă, numai dacă ea se menţine şi în inspiraţie şi dacă presiunea din torace este mai mică decît cea atmosferică. La bolnavii care folosesc muşchii respiratori accesorii, întoarcerea venoasă din vena jugulară externă poate să fie împiedicată de contracţia muşchiului sternocleidomastoidian. Toate aceste surse de eroare trebuie luate în considerare pentru interpretarea corectă a jugularelor turgescente la bolnavii cu bronşită sau emfizem pulmonar.

Cordul. Hipertensiunea pulmonară determină întărirea zgomotului II în focarul pulmonarei. Dacă suferinţa este complicată cu cord pulmonar, ventriculul drept hipertrofiat se poate palpa în epigastru; la apariţia decompensării se poate auzi în focarul tricuspidei un suflu sistolic de insuficienţă funcţională sau galop diastolic. Hipercapnia şi vasodilataţia periferică produc un sindrom hiperkinetic, cu extremităţi calde şi venele superficiale dilatate. Dacă debitul cardiac scade, extremităţile devin cianotice şi reci (8, 1).

Edemele apar în cazurile complicate cu cord pulmonar decompensat. Prezenţa edemului unilateral sau mai accentuat la o gambă trebuie urmărită pentru depistarea trombozelor venoase la membrele inferioare, complicaţie frecventă în bronşita cronică.

Examenul radiologic. Modificările radiologice datorite numai bronşitei cronice se diferenţiază greu, din cauza asocierii sale frecvente cu emfizemul. Pe de altă parte majoritatea persoanelor care îndeplinesc condițiile clinice pentru diagnosticul bolii au aspect pulmonar normal. De aceea rolul radiografiei pulmonare este în primul rînd de a exclude alte boli ca bronșiectazia, tuberculoza etc. Bronșita cronică nu este un diagnostic radiologic, se descriu însă cîteva aspecte care pot sugera prezența bolii. Hiperinflația, dacă este prezentă, este mai discretă decît în emfizem.

Accentuarea desenului pulmonar constituie un semn important de boală, care este însă prezent doar la aproximativ $20^0/_0$ dintre bolnavi. Interpretarea sa morfologică este incertă, ea nu pare datorată hipertensiunii din mica circulație. Aprecierea accentuării desenului peribronhovascular este relativ subiectivă, observîndu-se variații destul de mari la citirea filmelor de diferiți specialiști. Se pot observa de asemenea zone de fibroză sau pneumonie cronică. Se mai descrie îngroșarea pereților bronhiilor din regiunea parahilară, aspect mai evident pe tomografii ca și prezența *umbrelor tubulare*. Acestea sînt linii paralele care depășesc hilurile și corespund ramurilor bronhiilor lobare prinse în lungimea lor (12). În faza avansată a bolii, arterele pulmonare mari sînt lărgite în timp ce ramurile lor periferice sînt normale.

Bronhografia este indicată mai ales pentru excluderea bronșiectaziilor. La efectuarea probei trebuie să se țină seama că instilarea materialului radioopac poate înrăutăți funcția pulmonară deja alterată. Opacifierea canalelor glandulare hipertrofiate din bronhiile mari, aspect denumit „diverticuloză“ bronșică, sugerează bronșita. Mai caracteristică este întreruperea abruptă cu terminare pătrată sau trunchiată a substanței de contrast în bronhiile de generația 5—8, ca și lipsa ramificațiilor laterale (aspect de pom desfrunzit). Alte semne sînt: creșterea calibrului bronșic, neregularitatea peretelui, alternanță de stenoze și dilatații. Leziunile bronhiolare sînt uneori atît de numeroase, încît umplerea în special a segmentelor bazale este deficitară (12).

Cineradiografia evidențiază variația excesivă a diametrului căilor aeriene între inspirație și expirație și în special colabarea bronhiilor mari și medii.

Scintigrafia confirmă tulburările regionale de perfuzie care sînt prezente la aproximativ $90^0/_0$ din bolnavi. Metoda este utilă mai ales pentru depistarea bulelor în vederea tratamentului chirurgical. Folosind Xe^{133} i.v., se poate urmări atît umplerea vasculară, cît și eliminarea substanței tehnică prin care se testează ventilația regională. În sindromul obstructiv se evidențiază neuniformitatea celor două componente și zone în care ventilația și perfuzia sînt mult diminuate. Completarea investigației prin inhalare de aerosoli cu Xe^{133} permite detectarea precoce a obstrucției regionale cu aceeași acuratețe ca și testele funcționale cele mai sensibile.

Sputa. În bronșita cronică, secreția exagerată de mucus este un factor important în producerea sindromului bronhoobstructiv. Ea provoacă tulburarea epurației mucociliare și constituie un mediu propice dezvoltării florei bacteriene.

În stadiul inițial al bronșitei cresc SIgA și albuminele transsudate din sînge. Conținutul ridicat în proteine al sputei reflectă atît inflamația, cît și hipersecreția. Secreția bronșică este înalt polimerizată, cu punți intercelulare numeroase, care nu permit alungirea lanțurilor de mucoproteine.

Vîscozitatea sputei crește, elasticitatea sa se reduce, iar transportul către laringe este diminuat (13, 31).

În bronșita cronică SIgA începe să scadă. Compoziția chimică a secreției se modifică: apar mucine neutre (fucomucine) reflectînd creșterea activității fucoziltransferazei, se mărește proporția de sulfomucine și de sialomucine rezistente la sialidază, determinînd creșterea vîscozității (37). Se găsesc de asemenea imunoglobuline (IgG), kinine, kalicreină etc.

În episoade infecțioase confirmate prin prezența bacteriilor ($>10^8$/ml) și a leucocitelor ($>5\,000$/mmc), discrepanța dintre vîscozitate și elasticitate se accentuează, din cauza degradării structurilor fibrilare de către enzimele bacteriene. În spută apare antitripsina care lipsește din secreția bronșică normală. Este probabil că ea formează complexe cu elastazele și colagenazele eliberate de liza celulară. Sputa purulentă este transportată foarte greu în lungul căilor aeriene. În fazele avansate sinteza glandulară de IgA scade, vîscozitatea sputei se reduce, funcția aparatului ciliar este deprimată, tuse ineficientă (11).

Citologic sputa conține celule epiteliale, leucocite neutrofile, eozinofile și macrofage (semn că secreția provine din căile aeriene distale). Bacteriologic, în puseurile infecțioase predomină *H. influenzae* și pneumococul.

Examenele curente de laborator aduc puține informații în bronșita cronică și în emfizem. Dintre acestea sînt de reținut:

Modificările hematologice. Poliglobulia și creșterea hematocritului sînt frecvent întîlnite în bronșită și au fost chiar folosite drept criteriu pentru separarea sa de emfizem. Răspunsul eritropoietic al bronșiticilor este normal și variază cu gradul hipoxemiei; astfel masa celulară crește cu 1 ml/kilocorp pentru scăderea SaO_2 cu 1% (sub 95%). Hipercapnia nu influențează răspunsul hematologic, dar poate determina scăderea concentrației medii de Hb din hematie, fiindcă, pentru a-și menține stabilitatea osmotică, eritrocitele se umflă. Creșterea hematocritului este disproporționată față de creșterea hemoglobulinei, astfel încît volumul mediu eritrocitar este mare. Bolnavii cu bronșită cronică au volumul plasmatic scăzut, ceea ce face ca hematocritul să fie aparent și mai mare. Studii ferokinetice au arătat că fierul este rapid extras din plasmă, dar încorporat mai lent în hematii și că bolnavii cu bronșită obstructivă au depozitele de fier mai mari și sideremia crescută. Pe de altă parte, infecțiile respiratorii repetate ale bronșiticilor pot reduce eritropoieza și chiar produce hemoliză moderată. Volumul celular (hematii) depinde deci de efectele opuse ale hipoxiei tisulare și infecției. La bolnavii cu hipoxemie importantă, factorul principal de reglare a hematopoiezei este reducerea O_2 tisular. La cei care nu au hipoxemie în repaus, efectul infecțiilor recurente asupra eritropoiezei capătă importanță mai mare. Leucocitele cresc în infecțiile intercurente, mai ales în pneumonii și bronhopneumonii. S-au semnalat și creșterea eozinofilelor.

Globulinele serice. Infecțiile frecvente observate în BPOC au fost atribuite deficitului de imunoglobuline; majoritatea bolnavilor au însă nivel seric crescut de IgG și IgA. Pe măsură ce boala progresează cantitatea de IgG și IgM se reduc (2).

Electroliții. Cercetări asupra cantității totale de potasiu din organism (prin diluția izotopului K^{42}) au arătat că bolnavii cu BPOC pot avea depleţie importantă de potasiu. Cauzele acestui fenomen sînt: anorexia şi aportul alimentar redus, creşterea eliminării urinare datorată aldosteronului, „sindromul celulei bolnave" produs de hipoxie (în care Na intră în celulă şi scoate K) şi pierderea masei tisulare. Depleţia este şi mai evidentă după decompensarea cardiacă şi se menţine cîteva luni după compensare. Tulburările în metabolismul potasiului sînt mai accentuate la emfizematoşi. Ele sînt importante mai ales pentru conducerea tratamentului tonicardiac şi diuretic (30).

Amoniemia este uneori crescută la bronşiticii cu hipercapnie. Dealtfel encefalopatia hipercapnică seamănă cu cea din insuficienţa hepatică şi se însoţeşte de asterixis. Cauza creşterii amoniemiei nu este clară, ea pare legată de efectul hipoxemiei asupra funcţiei hepatice. Valoarea clinică a dozării amoniului este redusă, deoarece determinarea PaO_2 oferă informaţii mai complexe (8).

Enzimele serice (GOT, GPT) pot fi crescute la bolnavii cu hipoxemie importantă. Creşterea enzimelor serice este atribuită necrozei celulelor hepatice secundară hipoxemiei.

Explorarea funcţională. Sindromul obstructiv este modificarea funcţională comună bronşitei cronice şi emfizemului; în producerea lui intervin însă mecanisme diferite, astfel în emfizem tulburarea în scurgerea aerului prin bronhii este secundară alterării retracţiei elastice pulmonare din cauza dispariţiei septurilor alveolare. În această condiţie căile aeriene îşi pierd suportul funcţional (tracţiunea radială) şi se pot colaba în timpul expiraţiei. În bronşita cronică sindromul obstructiv este produs de mai mulţi factori: a) prezenţa mucusului în bronhiile mici pe care le poate astupa; b) îngroşarea mucoasei bronşice, mai ales în puseuri inflamatorii; c) creşterea tonusului musculaturii bronşice şi d) distorsionarea şi stenozarea căilor aeriene periferice.

Volumele pulmonare şi subdiviziunile lor sînt modificate atît în bronşită cît şi în emfizem. În emfizem, creşterea volumului rezidual (VR), a capacităţii reziduale funcţionale (CRF) şi a capacităţii pulmonare totale (CPT) reflectă diminuarea retracţiei elastice pulmonare, produsă de distrugerea fibrelor elastice din pereţii alveolari, sau de relaxarea lor în urma expunerii îndelungate la presiuni intra-alveolare ridicate. Din această cauză plămînul emfizematos este hipercompliant, respectiv se destinde mai mult decît plămînul normal, dar revine mai greu în expiraţie. CRF este volumul static la care se echilibrează presiunea aplicată pe torace de musculatura respiratorie, cu cea din interiorul toracelui; la emfizematoşi, creşterea CRF este datorată alterării elasticităţii parenchimului. Plămînul emfizematoşilor este mare; iar valorile CPT obţinute prin metoda pletismografică depăşesc pe cele obţinute prin diluţia Hc. În bronşita cronică modificările CPT şi VR sînt mai puţin importante. Totuşi se poate observa creşterea „dinamică" a CRF, deoarece, din cauza obstrucţiei bronşice şi a prelungirii expiraţiei, o nouă inspiraţie începe înainte ca sistemul respirator să fi atins punctul de echilibru. Creşterea rezistenţei în căile aeriene mari determină reducerea capacităţii vitale (CV) şi în special a VEMS. Determinarea lor frecventă poate fi utilă pentru urmărirea evoluţiei şi a răspunsului la tratamentul bronhiodilatator.

Distribuţia. Emfizemul panacinar este distribuit neuniform, la fel ca stenozele sau inflamaţia care astupă bronhiile mici. În această condiţie plămînul își pierde omogenitatea funcțională și se transformă într-un ansamblu heterogen în care ventilația fiecărei zone este dependentă de complianța și rezistența la scurgerea aerului din teritoriul respectiv. Zonele de elasticitate normală cu bronhii permeabile se golesc mai repede decît cele cu bronhii îngustate sau cu elasticitatea diminuată. În plămîn iau naștere „compartimente rapide“, ventilate în exces și „compartimente lente“, în care ventilația este redusă și sîngele se oxigenează insuficient (shunt). Tulburarea de repartiție a aerului în plămîn se repercută așadar și asupra raportului dintre ventilația și perfuzia alveolară (V/Q). Numai dacă tulburarea raportului este suficient de mare ea duce la scăderea PaO_2. De regulă zonele cu ventilație excesivă se manifestă ca hiperventilația spațiului mort; iar cele cu perfuzie excesivă contribuie la lărgirea gradientului alveolar de PO_2 (A — a PO_2). Tulburarea de distribuție se determină urmărind eliminarea N_2 după inhalație unică de O_2 100% sau timpul de echilibrare al unui gaz inert (He) sau printr-o tehnică cu izotopi (Xe^{133}). Neuniformitatea constantelor mecanice de timp este reflectată și prin dependența complianței de frecvența respirației.

Difuziunea alveolo-capilară pentru CO este redusă în emfizem din cauza limitării suprafeței de schimb gazos ca urmare a dispariției alveolelor pulmonare. Modificarea devine mai evidentă dacă se raportează valoarea obținută la volumul pulmonar=constanta de difuziune. În bronșită difuziunea este normală sau aparent scăzută, din cauza tulburării de repartiție.

Gazele sanguine. Hipoxemia care se observă frecvent la bronșitici este datorată neuniformității raportului dintre ventilație și perfuzie (V/Q). Hipercapnia evidențiază instalarea hipoventilației alveolare. Spre deosebire de bronșitici, emfizematoșii au gazele sanguine normale. (v. tabelul 1 b).

Reglarea respirației. Testarea răspunsului centrilor respiratori la hipoxie, la hipercapnie și la efort a arătat că emfizematoșii au excitabilitatea centrilor respiratori normală sau crescută; la bronșitici răspunsul centrilor respiratori este deficitar. Nu se cunoaște exact mecanismul acestei anomalii; s-au observat însă că și copiii bronșiticilor au sensibilitatea centrilor respiratori mai mică.

Hemodinamica pulmonară prezintă modificări mici, se notează creșteri ale presiunilor sistolice din artera pulmonară și ventriculul drept, hipertensiunea pulmonară variind proporțional cu severitatea clinică a emfizemului și cu gradul de hipercapnie și hipoxemie prezent.

Rezistența vasculară pulmonară (=presiunea arterială pulmonară minus presiunea capilară pulmonară/debitul cardiac) este adesea crescută, creșterea fiind corelată cu severitatea hipercapniei.

Debitul cardiac este normal sau ușor redus în repaus iar în cursul efortului crește normal la bolnavii fără insuficiență ventriculară dreaptă prezentă sau în antecedente, pe cînd la cei cu insuficiență ventriculară dreaptă, el este redus atît în repaus, cît și în efort.

Fracția de ejecție a ventriculului drept determinată prin angiografie cu radionuclizi este anormal redusă la unii bolnavi cu BPOC, în special la cei cu semne clinice sau ECG de cord pulmonar.

Evoluția hemodinamicei pulmonare este corespunzătoare cu evoluția clinică Rx și ECG a bolii.

Proba de efort. Bronşiticii răspund la efort prin creşterea foarte mică a ventilaţiei, fenomen şi mai evident dacă bolnavul prezintă hipercapnie în repaus. Creşterea debitului cardiac şi a difuziunii CO sînt în limite normale. Defectul fundamental în bronşita cronică pare să fie în controlul respiraţiei şi nu în performanţa respiratorie sau cardiacă (11, 22).

Formele timpurii ale obstrucţiei bronşice periferice, care nu pot fi decelate prin explorările funcţionale convenţionale simple sînt descrise sub numele de *„small airways disease (boala căilor aerifere mici).* Ele au ca substrat morfopatologic o bronşiolită cu hiperplazia celulelor mucosecretoare, peribronşiolită cu fibroză şi conduc probabil cu timpul la bronşite obstructive şi la emfizem centrolobular. Aceste stadii timpurii pot fi recunoscute prin măsurări funcţionale combinate cum sînt: complianţa dependentă de frecvenţă a ventilaţiei, gradientul alveoloarterial de D_2 şi „closing volume-ul".

Unele indicaţii diagnostice le poate oferi şi o anamneză corectă (tuse, expectoraţi, dispnee de efort, fumat, infecţii) combinată cu auscultaţia şi un test funcţional simplu.

Patru criterii ECG par corelate cu hipertrofia ventriculară dreaptă: deviaţia axei 110°, aspectul S_1Q_3, aspectul $S_1S_2S_3$ şi raportul R/S subunitar în V_5.

Formele clinice ale bronşitei cronice sînt:

a) *bronşita cronică simplă* caracterizată prin prezenţa expectoraţiei mucoase;

b) *bronşita cronică purulentă* recurent sau persistent, la care secreţia bronşică se infectează. „Persistent" se consideră caracterul mucopurulent al sputei cel puţin o parte a fiecărei zile timp de un an şi „recurent" trebuie considerat cel puţin două perioade de spută purulentă în ultimii ani;

c) *bronşita cronică obstructivă,* la care leziunea progresează către bronhiile mici şi bronhiole şi apare dispneea, datorită îngustării difuze şi persistente a căilor aeriene. În afară de aceste forme trebuie menţionată:

Bronşita cronică cu dispnee şi wheezing cuprinde bolnavii la care obstrucţia reversibilă a căilor aeriene domină aspectul clinic. Cîteodată este greu să se facă diferenţa între bronşită şi astm, deoarece bolnavii răspund bine la tratament bronhodilatator şi mai ales la corticoterapie, iar între perioadele de exacerbare simptomele bronşitei sînt minime. De obicei bolnavii răspund însă parţial la tratament, au tuse şi expectoraţie cronică; dar în timpul puseurilor infecţioase, aspectul clinic este dominat de bronhospasm (8).

Boala căilor aeriene mici. Bronşiolita acută se observă numai după inhalarea gazelor toxice. Forma cronică este însă frecvent asociată cu bronşita. Boala căilor aeriene mici nu poate fi depistată prin probele funcţionale uzuale, ci prin teste mai sensibile ca: dependenţa complianţei de frecvenţa respiraţiei, volumul „de închidere" şi analizarea porţiunii finale a expiraţiei pe curbe flux-volum, după inhalarea unui amestec de gaze cu densitate redusă.

Relaţii cu alte boli. *Cancerul pulmonar* este produs ca şi bronşita cronică de fumat, frecvenţa sa fiind semnificativ mai mare la fumătorii cu bronşită, decît la cei fără bronşită. Bolnavii cu bronşită obstructivă severă au ceva mai puţin cancer bronşic, poate din cauză că întrerup fumatul. Tipurile de neoplasm datorate fumatului sînt cel epidermoid (scuamos) şi cel nediferențiat cu celule mici (bob de ovăz). Simptomele premonitorii apar pe fondul bronșitei cronice. Invadarea mucoasei bronșice produce tuse, creșterea expectorației și hemoptizii. Ocluzia bronhiilor distale provoacă dispnee și mai ales pneumonii recidivante. Extensia în ganglionii regionali și în țesuturile adiacente poate duce la paralizia cronică, sindrom Horner, disfonie, disfagie, sindrom de venă cavă superioară.

Boala ulceroasă se asociază în 25% din cazuri. Hipoxemia și hipercapnia influențează circulația splanhnică și debitul secretor acid, totuși nu s-a putut stabili o legătură între severitatea bolii și prezența ulcerului. S-a sugerat participarea unui mecanism endocrin, deoarece 40% dintre emfizematoși au hiperplazia corticosuprarenalei, modificarea fiind mai evidentă la cei cu ulcer. Altă explicație ar fi că fumatul intervine în patogenia ambelor afecțiuni (28).

Cardiopatia ischemică. Ateroscleroza coronariană este la fel de frecventă ca în populația generală, infarctul miocardic major este însă destul de rar. Pe de altă parte incidența infarctelor mici, asimptomatice este de 2 ori mai mare la pulmonarii cronici. Este posibil ca hipoxemia cronică să stimuleze circulația coronariană colaterală, care protejează cordul de infarct major, dar nu de ateroscleroză. Parte dintre bolnavii de BPOC au hipertrofia ventriculului stîng, a cărei patogenie este discutabilă. Aritmiile atriale sînt mai frecvente în bronșita cronică decît în cardiopatia ischemică. Ele se datoresc sumării efectelor hipoxemiei cu acțiunea unor medicamente (simptomaticomimetice, xantine, digitală). Apariția aritmiilor multifocale sau a tahicardiei ventriculare este de prognostic sever (12).

Tromboemboliile pulmonare sînt observate *post-mortem* la 1/3 din bronșitici. Emboliile pulmonare trebuie suspectate la bolnavii cu bronșită cronică, poliglobulie și insuficiență cardiacă rezistentă la tratament. Depistarea trombozelor venoase periferice și asocierea tratamentului anticoagulant permite uneori ameliorarea decompensării.

Diagnosticul pozitiv al bolii se stabilește pe baza simptomelor caracteristice: tuse cronică, expectorație și dispnee eventual pneumopatii acute în ultimii ani. Se mai poate utiliza testul tusei productive sau măsurarea cantității de spută în primele ore ale dimineții. Disfuncția ventilatorie se evidențiază prin probele uzuale.

Etapa următoare este încercarea de a separa, în măsura posibilă bronșita de emfizem. În acest scop se folosesc criteriile prezentate în tabelul 1 (a și b).

Sursa obișnuită de confuzie între cele două tipuri o constituie bolnavii cu bronșită cronică, la care bronhiile sînt atît de astupate cu secreție vîscoasă, încît la auscultație, toracele este tăcut ca în emfizem. Frapează însă discrepanța dintre lipsa ralurilor și alterarea importantă a stării clinice. Din anamneză reiese că agravarea este recentă, urmează unui episod infecțios și concomitent cu înrăutățirea simptomelor, bolnavul a remarcat creșterea vîscozității sputei și diminuarea expectorației. În asemenea cazuri este necesară spitalizarea, hidratarea intensă și la nevoie bronhoaspirația.

Diagnostic diferențial. Aspectul clinic al bronșitei și emfizemului este atît de caracteristic, încît puține sînt afecțiunile de care trebuie diferențiate.

Tabelul I a

Aspectul clinic (după Fishman modificat)

	Predominant bronșitic	*Predominant emfizematos*
Aspect general	Picnic, supraponderal, placid, cianotic, hiperemie conjunctivală, extremități calde	Longilin, emaciat, anxios, roz, respiră cu buzele țuguiate, folosește mușchii respiratori accesori, extremități reci
Vîrsta	40—55 de ani	50—75 de ani
Debut	Tuse	Dispnee
Cianoză		Moderată sau deloc
Tuse	Mai mare decît dispneea	Mai mică decît dispneea
Expectorație	Abundentă	Redusă
Infecții respiratorii	Frecvente	Rare
Auscultații	Raluri	Murmur vezicular diminuat
Cord pulmonar și decompensări	Frecvente	Rare, terminal
Radiologic	Transparență pulmonară normală, desen peribronhovascular accentuat, diafragm și vase periferice normale, cord mare (raport cord—torace $> 1/2,5$)	Hipertransparență pulmonară, dispariția desenului vascular în treimea externă, diafragm jos, plat, imobil, cord mic (raport cord—torace $< 1/2,5$).
Hematocrit	$< 48\%$	$> 52\%$
Evoluție	Ondulantă cu decompensări respiratorii și cardiace repetate	Dispnee invalidantă, evoluție prelungită, insuficiență cardiacă și comă finală

Tabelul I b

Explorare funcțională (după Duțu)

	Bronșită	*Emfizem*
Volume pulmonare	Normală sau ușoară hiperinflație	Hiperinflație excesivă, spațiile alveolare izolate de bronhii (VR pletismo VR heliu)
Debit expirator maxim	Diminuate, variabile de la o testare la alta și sub acțiunea bronhodilatatoarelor	Mult diminuate, constante, neinfluențate de aerosoli bronhodilatatori
Rezistența la flux	Normală sau crescută	Normală
Volumul de închidere al căilor aeriene mici	Crescut (stenoza bronhiilor mici și a bronșiolelor)	Crescut (diminuarea elasticității pulmonare)
Elasticitatea pulmonară (revenirea elastică)	Normală	Diminuată
Complianța	Dependentă de funcția respirației	Crescută
Capacitatea de difuziune	Normală	Diminuată
Distribuția intrapulmonară a aerului	Moderat neuniformă	Neuniformitate foarte accentuată
Raportul ventilație/perfuzie	Foarte alterat	Alterat

Gaze sanguine:		
a) repaus	Hipoxemie — hipercapnie	Hipoxemie moderată
b) efort	Hipoxemia se reduce uneori	Hipoxemia se accentuează
Presiunea în artera pulmonară	Hipertensiune frecventă	Normală
Debitul cardiac	Mare	Normal

1. *Astmul cu dispnee continuă* poate fi diferenţiat de emfizem prin anamneză, care revelează antecedentele alergice şi variabilitatea în timp a dispneei, ca şi prin severitatea clinică a sindromului. Un alt test este răspunsul terapeutic, sub influenţa căruia dispneea astmaticului se ameliorează. Examenul radiologic şi mai ales explorarea funcţională sînt de mare folos pentru separarea celor două afecţiuni.

2. *Bronşiectazia* poate fi diferenţiată de bronşita cronică prin anamneză care situează debutul simptomelor în copilărie, în timp ce în bronşita cronică ele apar la 40—50 de ani. La examenul clinic, în bronşită se aud raluri bronşice difuze, care variază de la un examen la altul; în bronşiectazie se aud raluri subcrepitante, localizate într-o zonă pulmonară şi care nu se modifică luni şi chiar ani de zile. Diagnosticul de certitudine îl stabileşte însă bronhografia.

3. *Aspiraţia conţinutului gastric* în caz de reflux esofagian poate provoca în timpul nopţii dispnee, tuse şi wheezing. Simptomele se însoţesc însă de arsuri epigastrice, sindrom dispeptic şi gust acru şi cedează la antiacide. Ralurile bronşice lipsesc.

Complicaţii. *Insuficienţa respiratorie* este complicaţia cea mai frecventă şi mai severă a BPOC, fiind mortală în peste 25% din cazuri. Ea apare în timpul episoadelor infecţioase care agravează obstrucţia bronşică şi tulburarea raportului V.Q., dar poate fi precipitată de folosirea sedativelor sau de oxigenoterapie. Semnele clinice respiratorii sînt variabile: polipnee, reducerea amplitudinii mişcărilor respiratorii, respiraţie periodică, dispariţia tusei şi expectoraţiei. Auscultaţia aduce puţine informaţii; pot fi zone în care murmurul vezicular este diminuat. Radiologic se descoperă focare pneumonice, atelectazii, pneumotorax. Encefalopatia hipercapnică începe cu semne minore: cefalee, agitaţie nocturnă cu somnolenţă în timpul zilei urmată de diminuarea atenţiei şi perturbarea scrisului. Ulterior apare sindromul confuzional cu dezorientare în timp şi spaţiu şi amnezie retrogradă, urmate de comă. Semnele oculare ca: exoftalmia, defectul de convergenţă, tulburările de vedere şi în special edemul papilar sînt de prognostic precar. EEG evoluează de la ritmul de fond α lent la disritmie Δ generalizată sau traseu plat în coma depăşită. Se asociază simptomele decompensării cardiace ca şi semne generale: deshidratare, tulburări digestive (hemoragii), oligurie, complicaţii embolice.

Cordul pulmonar constituie adesea problema clinică majoră a bronşiticilor şi principala lor cauză de moarte. Cateterisme cardiace repetate au arătat că supravieţuirea bolnavilor cu BPOC este invers proporţională cu rezistenţa lor vasculară pulmonară. Emfizematoşii au presiunea în artera pulmonară normală în repaus, debitul cardiac scăzut, se decompensează tardiv şi ireversibil. Bronşiticii au debitul cardiac crescut, hipertensiune pulmonară și prezintă frecvent semne clinice și ECG de cord pulmonar. Este greu de prevăzut ce proporție dintre bronșitici vor face cord pulmonar (cifrele variază între 20—40%); dar la mai puțin de 2 ani după prima decompensare survine a doua, după aproximativ 8 luni a treia, timpul scurtîndu-se progresiv între episoadele următoare. Supraviețuirea acestor bolnavi este mult mai mică, factorii care influențează negativ prognosticul fiind hipertensiunea în mica circulație cu creșterea rezistenței vasculare pulmonare (1). Datorită tratamentelor moderne, evoluția hipertensiunii pulmonare este însă ceva mai lentă. Supraviețuirea medie după depistarea sa prin cateterism este de peste 6 ani; iar după prima decompensare de aproximativ 5 ani (3).

Evoluție. Sînt încă discuții referitoare la evoluția preclinică a bronșitei și emfizemului pulmonar. Astfel, Fletcher a observat că reducerea anuală a VEMS-ului este proporțională cu nivelul său inițial. Bazat pe această observație și pe studii epidemiologice longitudinale, el consideră că există persoane deosebit de sensibile la acțiunea fumatului și a poluării, că funcția pulmonară a acestor persoane se degradează lent, linear și că în a 6-a decadă a vieții ele vor face bronșită cronică obstructivă. Alți cercetători sugerează existența unor persoane susceptibile, care prezintă fluctuații mari ale funcției pulmonare, datorate infecției intercurente sau iritațiilor și că aceste fluctuații preced faza finală de obstrucție bronșică ireversibilă (34).

În ceea ce privește evoluția clinică a bronșitei obstructive și emfizemului, se știe că majoritatea simptomelor se agravează lent cu excepția tusei care se poate ameliora dacă se întrerupe fumatul. De altfel progresiunea generală a bolii este mai severă dacă bolnavii continuă să fumeze. Evoluția bolnavilor cu predominanța bronșitei este ondulantă cu exacerbări (insuficiență respiratorie și decompensare cardiacă) și remisiuni succesive, datorate episoadelor infecțioase intercurente.

Prognostic. Prognosticul episoadelor acute, infecțioase, este bun. Deși bolnavul se poate prezenta în stare gravă după tratament energic, ameliorarea este spectaculară. Puseurile succesive duc însă la degradarea în trepte a funcției pulmonare.

Prognosticul bolii este destul de rezervat, deoarece bolnavii se prezintă după ani de evoluție, cînd funcția lor pulmonară este destul de alterată. De remarcat că numai 10% dintre bolnavi au „bronșită malignă“, cu deteriorarea progresivă a funcției pulmonare. De aceea studiile prospective au semnalat mortalitate între 4 și 40% la 5 ani și 12—60% după 10 ani, în funcție de severitatea sindromului obstructiv (28). După 10 ani, mortalitatea bronșiticilor este de 3—4 ori mai mare decît cea a persoanelor normale. Factorii care influențează prognosticul sînt:

a) tipul de boală, supraviețuirea fiind de 2 ori mai mare la cei cu aspect predominant bronșitic, față de emfizematoși;

b) starea generală: pierderea ponderală este de prognostic sever, mai ales dacă se asociază cu hiperinflația pulmonară, cu anemie și cu vîrstă înaintată;

c) funcția pulmonară este factorul hotărîtor pentru determinarea prognosticului. Valori inițiale ale VEMS sub 1 500 sau a raportului VEMS/CV sub 60% conferă un prognostic sever. Dacă VEMS se apropie de 1 000 ml, rata deceselor este de 10% pe an. O informație suplimentară aduce determinarea VEMS după aerosoli bronhodilatatori, care permit aprecierea elementului reversibil al obstrucției (28). Reducerea funcției pulmonare este de 2 ori mai accentuată la cei cu VEMS mic inițial; fenomenul este și mai evident la fumători. Alți factori de prognostic mai sever sînt: reducerea difuziunii, hipoxemia, acidoza respiratorie și în mai mică măsură hipercapnia;

d) insuficiența respiratorie: după primul episod peste 60% dintre bolnavi mor în următorii 2 ani;

e) cordul pulmonar înjumătățește durata de supraviețuire a bronșiticilor (2—7 ani față de 5—13 ani). Decompensarea cardiacă înrăutățește încă prognosticul mai ales la bolnavii cu edeme mari și pierdere ponderală. Alt factor defavorabil este asocierea suferinței coronariene (33).

Se observă totuși o mare variabilitate în supraviețuirea bolnavilor care aveau inițial valori similare ale funcției pulmonare. De aceea este recomandabil să se trateze cît mai susținut componenta reversibilă a obstrucției bronșice pentru a întîrzia înrăutățirea funcției pulmonare și apariția complicațiilor.

Profilaxie. *Fumatul* joacă un rol atît de important în producerea bolii încît cea mai bună metodă de prevenire primară este propaganda antitabagică, în special la copii și tineret. În ceea ce privește bolnavul, el trebuie convins neapărat să întrerupă fumatul; astfel, deteriorarea funcției pulmonare va fi mai lentă și recidivele infecțioase mai rare. O măsură utilă este interzicerea fumatului în spitale și policlinici pentru a crea bolnavului suportul moral necesar. Altă metodă este să i se explice că examinarea medicală a arătat că plămînul lui este deosebit de susceptibil la acțiunea fumului de tutun. Această explicație îl face poate să părăsească ideea comună că fumatul ar putea îmbolnăvi pe ceilalți dar nu propria sa persoană.

Poluarea atmosferică poate fi dăunătoare bolnavilor cu BPOC, în special, în timpul perioadelor de inversiune termică, cînd poluanții nu se pot dispersa. Ceața mărește și mai mult efectul nociv al poluării. În aceste perioade este recomandabil ca bolnavii să stea în casă, sau să iasă ceva mai tîrziu, după ridicarea ceții. Se recomandă de asemenea evitarea expunerii profesionale la noxe respiratorii, eventual schimbarea locului de muncă.

Infecția. Sensibilitatea particulară a bronșiticilor la infecții impune recomandarea evitării contactului cu persoane care au viroze respiratorii, ca și evitarea aglomerației în timpul epidemiilor.

Vaccinarea antigripală se poate face în fiecare toamnă. Dificultatea constă în marea variabilitate a virusurilor și în lipsa imunității încrucișate între diferitele tipuri, astfel încît este greu să se prevadă ce virus va da epidemia din iarna următoare.

Chimioprofilaxia recidivelor bronșitice sezoniere cu Tetraciclină 1 g/zi, administrată continuu în lunile de iarnă face ca frecvența recidivelor infecțioase să fie mai mică și durata lor mai scurtă. Încercarea de a reduce doza la 0,5 g/zi a fost urmată de rezultate inconstante. S-au mai încercat Penicilina V, eritromicina, ampicilina, ca și derivate mai noi, dar mai scumpe de tetraciclină. În experiența noastră am obținut rezultate bune și cu Biseptol 0,5 g seara în lunile de iarnă. Problema selecționării cazurilor pentru chemoprofilaxie este destul de spinoasă. Metoda este recomandabilă în cazul bolnavilor cu sindrom obstructiv sever și cu recidive frecvente, care îi împiedică în activitatea cotidiană și îi fac să întrerupă lucrul. Ca alternativă, se poate folosi cu succes tratarea promptă a recidivelor bronșitice cu antibiotice timp de 5—7 zile. Este recomandabil ca tratamentul să înceapă imediat ce se exacerbează simptomele, deoarece în acest stadiu populația bacteriană este mai redusă (8).

Tratament. *Relația medic bolnav*. Tratamentul îndelungat al bolnavilor cu BPOC impune stabilirea unei reacții corecte pacient-medic în care medicul trebuie să insufle bolnavului suficientă încredere, pentru a deveni cooperant și a respecta tratamentul.

De obicei, bolnavul se prezintă într-o fază avansată a bolii, astfel că, după examinarea atentă, este bine să nu se tragă concluzii superficial optimiste, care vor fi desmințite de evoluția ulterioară. Este util să se explice bolnavului natura afecțiunii, insistînd însă asupra elementului reversibil al obstrucției bronșice, astfel încît să nu-i creeze impresia că suferă de o afecțiune invalidantă, cu evoluție inexorabilă. Nu trebuie exagerat rolul medicamentelor, ci ele trebuie încadrate în măsurile terapeutice generale, la care bolnavul poate contribui activ. Bolnavul trebuie instruit să-și recunoască imediat exacerbările bronșitei pentru a le trata promt. În sfîrșit, este bine ca pentru controlarea stării emoționale generate de boală, în special a anxietății și depresiunii să se facă apel mai mult la metode psihoterapice decît la medicația tranchilizantă și anxiolitică (28).

Medicația. Cu excepția întreruperii fumatului, terapia etiologică a sindromului bronhoobstructiv este limitată. Asocierea judicioasă a diferitelor medicamente permite însă să se obțină rezultate favorabile în bună parte din cazuri. O orientare corectă este cea în funcție de mecanismul patogenic predominant (36).

Îngustarea calibrului bronșic prin creșterea tonusului muscular. Tonusul musculaturii bronșice este reglat de nivelul calciului intracelular, creșterea sa ducînd la activarea sistemului actină-miozină și la contracția musculară, în timp ce scăderea sa determină relaxarea. Concentrația calciului este sub dependența sistemului nucleotizilor ciclici AMP—GMP. Astfel, creșterea AMP ciclic facilitează transportul calciului în afara celulei și determină scăderea tonusului muscular. Răspunsul celulei bronșice la diferiți stimuli este mediat prin intermediul adenilciclazei, enzimă prezentă în membrana celulară și identificată cu receptorul β-adrenergic, care intervine în conversia ATP în AMP ciclic. La rîndul său, AMP ciclic servește ca mesager secundar și interacționează cu constituenții celulari, mediind diferite efecte farmacologice, ca răspuns la stimulul original care se exercită prin intermediul receptorului adrenergic. Nivelul AMP ciclic intracelular este reglat de raportul între activitatea adenilciclazei, enzima care-l formează și cea a fosfodiesterazei, enzima care-l degradează.

Simpaticomimeticele stimulează adenilciclaza și induc bronhodilatație prin creșterea AMP ciclic și prin activarea pompei de calciu (vezi astmul bronșic). Spre deosebire de adrenalină sau izoprenalină care stimulează și receptorii β_1 cardiaci, bronhidilatatoarele selective au acțiune specifică asupra β_2 receptorilor adrenergici din bronhii (fig. 6). Ele au fost sintetizate prin modificarea formulei izoprenalinei. Astfel, schimbarea poziției grupărilor OH de pe inelul benzenic (orciprenalină, terbutalină) împiedică degradarea produsului de către catecol-orto-metil-transferază; iar modificarea structurii lanțului lateral (fenoterol, isoetharină, rimiterol) mărește β_2 selectivitatea preparatului.

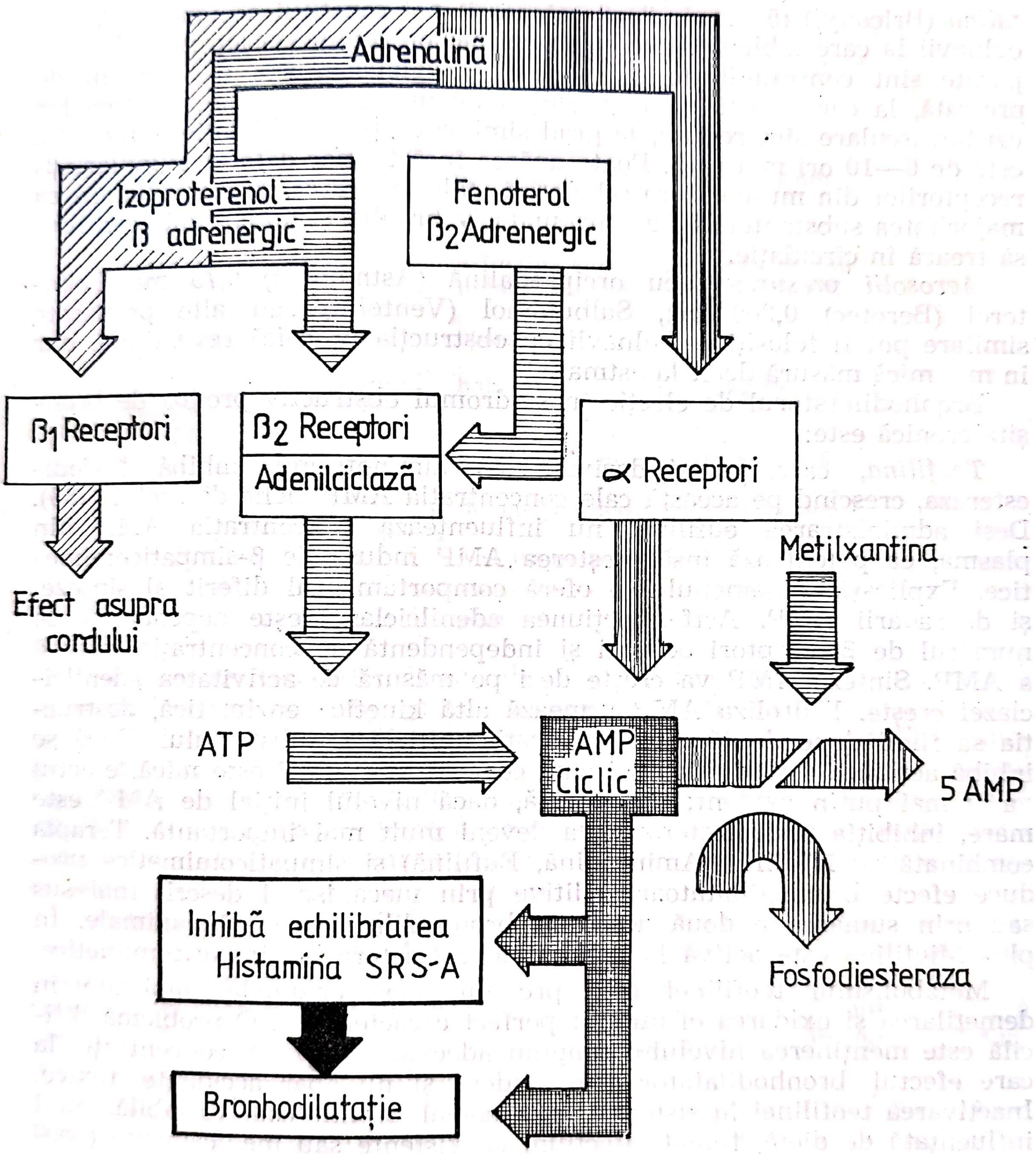

Adrenalină
Izoproterenol
β adrenergic
Fenoterol
β2 Adrenergic
β1 Receptori
β2 Receptori
Adenilciclază
∝ Receptori
Efect asupra cordului
Metilxantina
ATP
AMP
Ciclic
5 AMP
Fosfodiesteraza
Inhibă echilibrarea
Histamina SRS-A
Bronhodilatație

Fig. 3.6. — Acțiunea simpaticomimeticelor și a metilxantinei în sindromul bronho-obstructiv (după Schmidt).

Efedrina este un adrenergic cu acțiune indirectă, a cărui folosire nu este recomandabilă în bronșita cronică, din cauza riscului efectelor secundare. Efedrina este însă prezentă în multe siropuri și tablete bronhodilatatoare. Folosirea combinațiilor de medicamente în proporție fixă nu este indicată, deoarece este mai greu să se stabilească doza optimă pentru fiecare medicament în parte.

Isoprenalina (Bronhodilatin) este de asemenea mult mai puțin indicată decît în astmul bronșic.

Salbutamolul (Ventolin, Sultanol) (4 mg de 2—3 ori pe zi) sau *terbutalina* (Bricanyl) (5 mg de 2—3 ori pe zi) pot constitui adjuvanți utili la bolnavii la care tabloul clinic este dominat de bronhospasm. Ambele preparate sînt contraindicate la bolnavii cu glaucom sau cu adenom de prostată, la care există riscul retenției de urină. În general, efectele lor cardiovasculare sînt reduse; la grad similar de bronhodilatație, tahicardia este de 6—10 ori mai rară. Poate apărea însă tremor datorat stimulării β_2 receptorilor din musculatura scheletică. Administrarea de aerosoli face ca majoritatea substanței să fie consumată în bronhii și numai mici cantități să treacă în circulație.

Aerosolii presurizați cu orciprenalină (Astmopent) 0,75 mg, Fenoterol (Berotec) 0,200 mg, Salbutamol (Ventolin) sau alte preparate similare pot fi folosiți la bolnavii cu obstrucția bronșică reversibilă, dar în mai mică măsură decît la astmatici.

Bronhodilatatorul de elecție în sindromul obstructiv produs de bronșita cronică este:

Teofilina, care, ca și derivații săi (aminofilina), inhibă fosfodiesteraza, crescînd pe această cale concentrația AMP ciclic din celule (35). Deși administrarea eufilinei nu influențează concentrația AMP din plasmă, ea potențează însă creșterea AMP indusă de β-simpaticomimetice. Explicația fenomenului o oferă comportamentul diferit al sintezei și degradării AMP. Astfel, acțiunea adenilciclazei este dependentă de numărul de β-receptori ocupați și independentă de concentrația inițială a AMP. Sinteza AMP va crește deci pe măsură ce activitatea adenilciclazei crește. Hidroliza AMP urmează altă kinetică enzimatică, destrucția sa fiind dependentă de concentrația inițială a substratului. Dacă se inhibă acțiunea fosfodiesterazei cînd concentrația AMP este mică, efectul va fi mai puțin evident; dimpotrivă, dacă nivelul inițial de AMP este mare, inhibiția fosfodiesterazei va deveni mult mai importantă. Terapia combinată cu Miofilin (Aminofilină, Eufilină) și simpaticomimetice produce efecte bronhodilatatoare aditive prin mecanismul descris mai sus sau prin sumarea a două activități bronhodilatatoare submaximale. În plus Miofilina este activă la persoanele refractare la simpaticomimetice.

Metabolismul teofilinei este precizat, deși enzimele implicate în demetilarea și oxidarea ei nu sînt perfect caracterizate. O problemă dificilă este menținerea nivelului sanguin adecvat (10 γ/ml), concentrație la care efectul bronhodilatator este evident și nu apar accidente toxice. Inactivarea teofilinei în sistemul microsomal hepatic este variabilă, fiind influențată de dietă, fumat, afecțiuni coexistente sau medicamente (barbiturice). De aceea nu este recomandabilă asocierea Miofilinei cu luminalul. Altă contraindicație este repetarea frecventă a injecțiilor i.v. și asocierea cu simpatomimeticele care pot determina apariția aritmiilor ventriculare. Pentru evitarea acestui risc se recomandă administrarea unei doze de încărcare de 6 mg/kg în 20 min., urmată de perfuzie lentă cu 0,9 mmg/kg/oră (tabelul II). *Per os* doza zilnică trebuie să depășească 1 g/24 de ore (<16 mg/kg) (35). Un progres constă în apariția preparatelor de eufilină cu eliberare lentă care permit obținerea nivelului terapeutic corespunzător evitînd supradozajul și efectele secundare (Euphyllin-retard). Un alt progres este realizarea teofilinei anhidre, administrată pe cale inhalatorie.

Tabelul II

Dozele de teofilină i.v.

Încărcare

5—6 mg/kg → ±10 µg (5—15)/ml în 20—30 min.

Întreținere

♀ 0,9 ♂ 0,7	mg/kg/oră	astmatici sub 50 ani fără alte boli
♀ 0,6 ♂ 0,6	mg/kg/oră	bolnavi cu pneumopatie cronică obstructivă
♀ 0,4 ♂ 0,4	mg/kg/oră	bolnavi cu decompensare cardiacă
♀ 0,25 ♂ 0,3	mg/kg/oră	bolnavi cu insuficiență hepatică
♀ 0,1	mg/kg/oră	bolnavi cu decompensare cardiacă și insuficiență hepatică

kg greutate corporală fără grăsime

Anticolinergicele. Alt sistem de nucleotizi implicat în modularea tonusului muscular este guanozin monofosfatul ciclic (GMP). Concentrația GMP ciclic crește în timpul bronhoconstricției reflexe mediată pe cale vagală, ca urmare a stimulării guaniciclazei. Lanțul reacțiilor poate fi întrerupt prin anticolinergice, explicînd acțiunea favorabilă a atropinei, care este însă grevată de efecte secundare importante. Inconvenientul a fost înlăturat prin sintetizarea unui derivat de atropină cu selectivitate remarcabilă pentru bronhii.

Ipratropium bromid (Atrovent) produce bronhodilatație asemănătoare cu cea indusă de fenoterol, dar cu efecte secundare minime. Preparatul înlătură bronhoconstricția reflexă produsă de inhalarea substanțelor iritante și a ceții și este indicat cu precădere în bronșita cronică obstructivă. Asociația sa cu bronhodilatatoarele simpaticomimetice, determină un răspuns prompt, intens și prelungit.

Ingustarea lumenului bronșic prin discrinie și mucostază. Expectorantele acționează asupra cantității și calității secreției, ca și asupra structurii sputei; acțiunea majorității expectorantelor clasice este nedovedită sau supraestimată. Agentul mucolitic ideal trebuie să fie solubil în constituenții fiziologici, eficient, să nu fie nociv nici inhibat de secreția purulentă.

Hidratarea. Deoarece mucusul bronșic nu devine vîscos decît după ce a pierdut 80% din apă, procedeul cel mai eficient de fluidificare a secreției bronșice este hidratarea corectă a bolnavului. Este recomandabil ca bronșiticii să bea suficiente lichide, în special seara, pentru a preveni uscarea secreției bronșice în timpul nopții. În acest scop se pot folosi infuzii de plante medicinale. Hidratarea capătă importanță deosebită la bolnavii în stare gravă, la care bronhiile mici se pot astupa cu dopuri de mucus vîscos. La aceștia hidratarea se face prin perfuzie. Este de asemenea indicată umidificarea atmosferei, în special în încăperile încălzite cu calorifer, care usucă aerul.

Iodura de potasiu (1—1,5 g/zi se elimină rapid, produce iritarea mucoasei bronșice și crește atît secreția glandulară, cît și transsudarea fluidelor în lumenul bronșic. Ea activează enzimele leucocitare și facilitează liza exsudatului purulent. Iodura de potasiu este un expectorant eficient, ușor de mînuit, dar cu efecte secundare, ca erupții cutane și chiar vasculite.

Detergenții acționează fizic modificînd tensiunea superficială. *Alevaire* este un amestec de bicarbonat 2% cu glicerină 5% și tiloxapol (detergent) care fluidifică secreția bronșică; dar în cantitate mare poate interfera acțiunea surfactantului.

Enzimele proteolitice ca dornaza, tripsina și chemotripsina sînt puțin utilizate, deoarece sînt iritante, produc metaplazia epiteliului bronșic și pot da accidente alergice severe.

Substanțele reductoare: N-acetilcisteina (Mucosolvin) (600 mg în 3 doze *per os*/zi) sau *carboximetilcisteina* (Pinathiol, Transbronhin) au o acțiune fluidificantă evidentă care nu este inhibată de prezența puroiului. Substanțele reductoare pot produce bronhospasm și pot diminua acțiunea antibacteriană a penicilinei și derivaților ei. N-acetilcisteina are o acțiune mucolitică, antiinflamatorie și antitensivă; sub tratament vîscozitatea sputei scade, iar dispneea de efort și capacitatea vitală se ameliorează uneori.

Bromhexina (Bromhexin, Bisolvon) este un alcaloid care acționează atît asupra sputei, fracționînd lanțurile mucoproteice, cît și asupra secreției determinînd creșterea sialomucinelor și a componentelor transferate din plasmă. Bromhexina accelerează mecanismul de epurație pulmonară și favorizează penetrația antibioticelor în secreția bronșică. Substanța nu este inhibată de puroi și are efecte secundare mici. În doză de 24—32 mmg/zi bromhexina este un expectorant eficient și bine tolerat.

Îngustarea lumenului bronșic prin infecții. Chimioterapia infecțiilor bronșice trebuie să se bazeze pe criterii microbiologice și farmacologice, ținînd seama de eficiența mecanismelor de apărare generală și locală, de sensibilitatea germenului, de modul de acțiune și de spectrul antibioticului, ca și de concentrația sa la locul infecției.

Sulfamidele sînt utile pentru tratamentul de rutină al infecțiilor bronșice sezoniere. *Sulfametinul*, sulfamidă cu eliminare întîrziată poate fi administrat vreme îndelungată fără efecte secundare importante. *Trimethoprim-sulfametoxazol* (Biseptol, Septrin) are efect bactericid, inhibînd conversia acidului folic și acțiune similară ampicilinei și tetraciclinei. Există totuși posibilitatea stabilirii rezistenței în special a *H. influenzae*, datorată penetrației reduse a sulfamidei în bronhii. Doza zilnică este de 2 g, iar contraindicațiile relative: insuficiență renală cu creatinină peste 2 mg și anemiile megaloblastice. Ca efecte secundare se semnalează erupții cutane și efect antifolic, mai evident la bătrîni. Substanța potențează efectul sulfamidelor antidiabetice putînd produce hipoglicemii severe. După o cură de 7—10 zile se poate continua cu doze mai mici (0,5—1 g/zi) timp mai îndelungat. Tetraciclina (1,5—2 g/zi) are acțiune bacteriostatică largă care cuprinde rikettsiile și virusurile mari. Deși în ultimii ani s-a semnalat apariția germenilor rezistenței, tetraciclina rămîne antibioticul de elecție pentru tratamentul bronșitei. Dintre derivații săi *doxicilina* (Vibramicina) 200—100 mg/zi se resoarbe în proporție de 90% și are timp de înjumătățire 16—18 ore; iar *Minociclina* are acțiune mai puternică asupra stafilococului. Efectele secundare sînt cunoscute: fotodermatoze, afinitate pentru dinți și moderată hepatotoxicitate. Tetraciclina poate interfera acțiunea anticoagulantă a dicumarolului.

Cloramfenicolul are acțiune antimicrobiană largă cuprinzînd toate speciile grampozitive și multe specii gramnegative. Folosirea lui este grevată de pericolul complicațiilor hematologice severe: pancitopenie ireversibilă, fapt care îi reduce mult indicațiile.

Aminopenicilinele. Ampicilina are acțiune bactericidă cu spectru larg care acoperă complet flora endobronșică, de aceea este indicată în exacerbările severe ale bronșitei. Resorbția ampicilinei este de aproximativ 30%, de aceea doza zilnică trebuie să fie de 2—4 g. *Amoxicilina* (Amoxil), ca și *Bacampicilina* au rezorbția mai mare și deci sînt active în doze mai mici. Acțiunea bactericidă a amoxicilinei este mai intensă, iar concentrația sa în spută nu este influențată de prezența puroiului; de aceea antibioticul acționează și asupra germenilor persistenți, răspunzători de recurența bronșitei. Se administrează 0,75 g×3—4/zi.

Cefalosporinele uzuale nu sînt active față de *H. influenzae*, dezavantaj care este depășit de preparatele noi. *Cefaclor* este stabil la β-lactamaza pe care o secretă germenii gramnegativi și de aceea poate fi folosit în bronșita purulentă în doză de 3 g/zi, mai ales dacă se asociază și infecția renală. Indicația selectivă o constituie însă infecțiile severe cu germeni a căror rezistență nu poate fi altfel depășită. Nefrotoxicitatea cefalosporinelor crește în asociație cu furosemidul.

Aminoglicozidele. Streptomicina se utilizează în asociație cu penicilina (1 g/zi), combinația fiind eficientă, cu spectru larg, bine tolerată și ieftină. *Kanamicina* (1 g/zi) este indicată mai ales în prezența unei infecții urinare asociate; dar trebuie să se țină seama de nefro- și ototoxicitatea sa. *Gentamicina* (2—3 mg/kg) are spectru larg de acțiune împotriva germenilor gramnegativ, dar este inactivă față de streptococ. De aceea se folosește în asociație cu penicilina sau derivații săi. *Tobramicina* este mai activă decît gentamicina față de *Pseudomonas aeruginosa*, dar mai puțin eficace față de alte specii. Aminoglicozidele au spectrul terapeutic destul de îngust și sînt indicate numai dacă celelalte antibiotice nu au dat rezultate.

Îngustarea calibrului bronșic prin mai mulți factori. Dacă metodele obișnuite sînt depășite, se utilizează corticoterapia, care reduce procentul inflamator prin stabilizarea membranelor lisosomale și sensibilizează adenilciclaza la acțiunea β-simpaticomimeticelor (fig. 3.7). Cortizonul interceptează mai multe verigi patogenice este activ și în insuficiența respiratorie și nu influențează nefavorabil secreția bronșică.

Efectul său se instalează după 30—60 minute și durează 36—48 de ore. Indicația sa în bronșita cronică este discutabilă, deoarece efectele secundare pot deveni supărătoare, mai ales în terapia de lungă durată. Cortizonul este rezervat formelor în care predomină bronhospasmul ce nu poate fi înlăturat prin bronhodilatatoarele uzuale sau episoadelor de insuficiență respiratorie precipitate de infecțiile intercurente. Nu există o schemă fixă de tratament, corticoterapia trebuie adaptată fiecărui caz în parte, urmărindu-se controlarea simptomelor cu doza minimă de corticoizi. Astfel, administrarea unei doze mai mari pe timp scurt este superioară folosirii dozelor mici prelungite, deoarece cantitatea totală de cortizon este mai mică. Un procedeu judicios este corticoterapia discontinuă cu 20—30 mg/zi timp de 5—7 zile, asociat cu antibiotice și bronhodilatatoare. Metoda este utilă în puseurile acute, iar corticoterapia se poate întrerupe brusc evitînd inhibiția suprarenală.

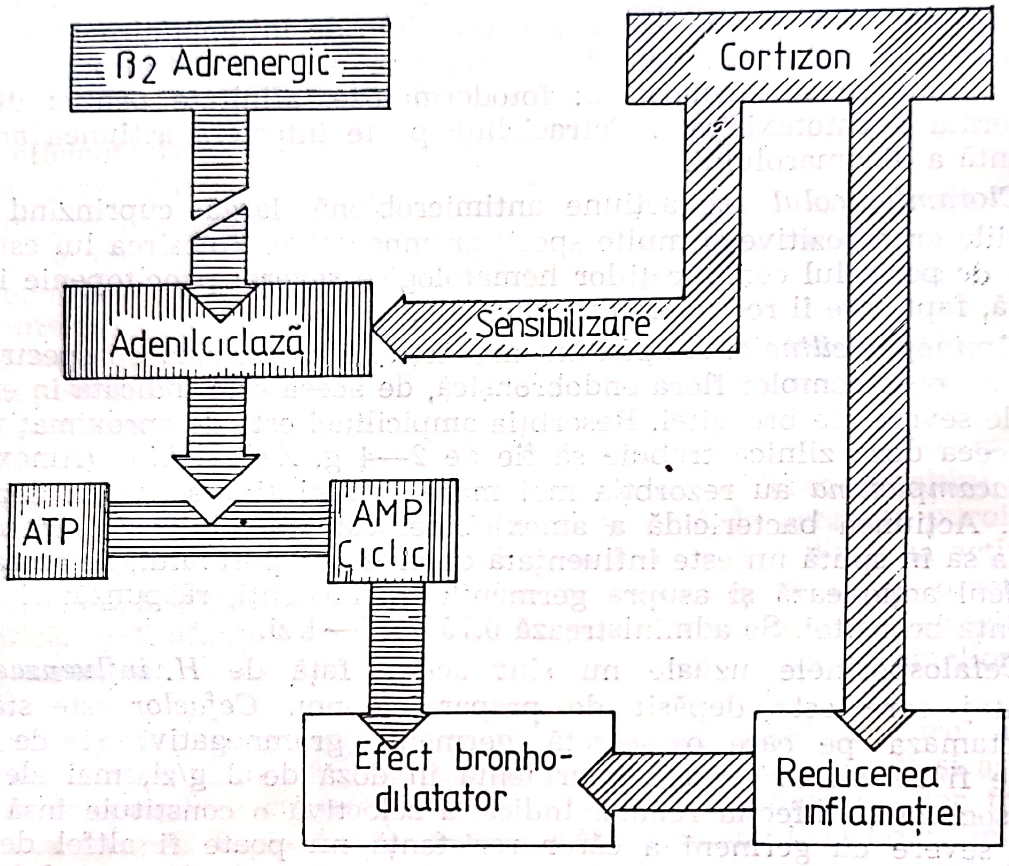


Fig. 3.7. — Efectul cortizonului asupra obstrucției bronșice (după Schmidt).

Administrarea intermitentă, în care se dă doza dublă la 2 zile, deprimă în mai mică măsură axa diencefalohipofizară. Efectul protector este mai evident dacă se folosesc preparate cu durată scurtă de acțiune (Prednison). Administrarea trebuie făcută dimineața cînd activitatea suprarenală și hipofizară descrește.

Triamcinolonul (Volon) nu este indicat în bronșită și emfizem, deoarece accentuează hipotrofia musculară și dă inhibiție puternică și prelungită a glandei suprarenale.

Corticoterapia inhalatorie este mai puțin folosită în bronșita cronică decît în astmul bronșic.

ACTH sintetic stimulează glandele suprarenale și are efect miorelaxant direct. Preparatul este indicat în cazurile refractare la cortizon la cei cu osteoporoză, atrofii musculare sau ulcer recidivant. Poate fi utilizat și în cazurile mai noi, pentru a evita riscul corticodependenței. Preparatul poate produce inhibiția hipofizei. Alt neajuns este atenuarea efectului, probabil prin apariția anticorpilor față de ACTH.

Terapia fizică este indicată mai ales în obstrucția bronșică produsă de alterarea elasticității pulmonare.

Gimnastica respiratorie urmărește reeducarea funcției diafragmului. Concomitent bolnavul învață să nu mai folosească mușchii respiratori accesorii. Manevrele se învață în clinostatism și sînt alternate cu perioade de relaxare.

Exercițiile de tuse: în poziție șezînd, bolnavul face o inspirație lentă, urmată de expirație inițial cu glota închisă, apoi deschisă, urmărind apariția tusei.

Drenajul postural necesită plasarea bolnavului în poziții care să aducă ramurile bronșice perpendiculare pe planul orizontal. El poate fi însoțit de percuția sau vibrarea peretelui toracic pentru a ușura eliminarea secreției.

Respirația cu buzele protruzionate, adoptată spontan de unii bolnavi, este motivată fiziologic prin ameliorarea gradientelor de presiune din torace. Astfel, se previne colapsul căilor aeriene mici și se modifică tipul respirator, folosind expirația lentă avantajoasă. *Ritmarea efortului cu respirația* folosind ca exemplu urcatul scărilor. În timpul inspirației se urcă o treaptă, în expirație două trepte. Efortul fizic se face progresiv, inițial pe teren plat, crescînd zilnic distanța, apoi pe pantă sau pe scară.

Terapia ocupațională este urmată de beneficiu fizic și psihic.

Reabilitarea bolnavilor cu BPOC necesită abordarea multidisciplinară a bolii folosind personal medico-sanitar, specialități paramedicale, factori sociali (la locul de muncă) și familia bolnavului. Scopurile reabilitării sînt:

— reducerea frecvenței infecțiilor respiratorii;
— reducerea numărului de spitalizări;
— optimizarea tratamentului insuficienței respiratorii pentru a scurta durata spitalizării și a diminua absenteismul;
— întîrzierea progresiunii bolii;
— prelungirea activității în producție a bolnavului;
— educarea sanitară a bolnavului și familiei (28).

BIBLIOGRAFIE

1. **Alpert S. Joseph** — Pulmonary Hypertension and Cardiac Function in Chronic Obstructive, Pulmonary Disease Chest, 1979, **75**, 651—652.
2. **Anastasatu C., Morgenstern H. și colab.** — Aspecte imunogenetice in determinismul și evoluția BPOC, Pneumoftiziol., 1979, **4**, 219—229.
3. **Bohadana A. B., Peslin R.** — Breath Sounds in the Clinical Assessment of airobstruction, Thorax, 1978, 33, 345—351.
flow obstruction, Thorax, 1978, 33, 345—351.

4. **Boushey H. A., Holtzman M. J.** — Bronchial Hyperreactivity, Amer. Rev. Resp. Dis., 1980, **121,** 389—413.
5. **Bradley C. A., Fleetham J. A.** — Ventilatory Control in Patients with Hypoxemia Due to Obstructive Lung Disease, Amer. Rev. Resp. Dis., 1979, **120,** 21—30.
6. **Burki N. K., Krumpelman J. L.** — Correlation of Pulmonary Function with the Chest Roentgenogram in Chronic Airway Obstruction, Amer. Rev. Resp. Dis., 1980, **121,** 217—223.
7. **Comstock G. W., Tockman M. S.** — Standardized Respiratory Questionnaires Comparison of the Old with the New, Amer. Rev. Resp. Dis., 1979,
8. **Crofton J., Douglas A.** — Respiratory diseases, Blackwell, 1975, 776.
9. **Duțu S., Theodorescu-Exarcu I.** — Fiziologia și fiziopatologia respirației, Ed. medicală, 1979, 422.
10. **Duțu St., Jienescu S.** — Etude épidemiologique de la bronchite chronique dans une population âgée de 60 à 85 ans, Respiration, 1980, **39,** 49—59.
11. **Fishman A.** — Pulmonary diseases and disorders, McGraw Hill 1980.
12. **Frazer E. C., Paré J. A.** — Diagnosis of disease of the chest, Ed. W. Sannderș 1970, 1388.
13. **Girard F., Puchelle E. și colab.** — Evolution des proteines des secretion bronchiques chez le bronchiteux chronique au cours d'un episode de surinfection, Bull. Europ. Physiopath. Resp., 1979, **15,** 513—526.
14. **Higgins M., Keller J.** — Familial occurrence of chronic respiratorx Disease and Familial Resemblance in ventilatory capacity, J. Chron. Dis., 1975, **28,** 239—251.
15. **Holland W. W.** — Where Next for Respiratory Medicine? An Epidemiological Point of View, Pneumologie, 1975, **152,** 249—252.
16. **Huhti E., Takala J. și colab.** — Chronic Respiratory disease in rural Men, Ann, Clin. Research., 1978, **10,** 87—94.
17. **Jenssen A. O., Harbitz O. și colab.** — Viscometric and chemical Characterisation of Sputum from Patients with Chronic Obstructive Lung Disease, Scand. J. Resp. Dis., 1978, **59,** 141—153.
18. **Kanner R. E.** — COPD, COLD, CAO, Anachronistic Acromyms, Chest, 1978, 74, 241—242.
19. **Macklem P. T.** — The Pathophysiology of Chronic Bronchitis and Emphysema, Med. Clin. N. Amer., 1973, **57,** 669—679.
20. **Manu P., Ghișe O. și colab.** — Cercetări epidemiologice privind bronșita cronică la un lot din populația generală a orașului București, Med. int. (Buc.), 1970, XXII, 1 123—1 133.
21. **Menkes H. A., Cohen B. H. și colab.** — Genetic factors in chronic obstructive lung diseases, Bull. Europ. Physiopath. Resp., 1980, **16,** 357—364.
22. **Parot S., Saunier C. și colab.** — Breathing Pattern and hypercapnia in Patients with Obstructive Pulmonary Disease, Amer. Rev. Resp. Dis., 1980, **121,** 985—991.
23. **Racoveanu C.** — Conceptul epidemiologic în B.P.C.O., Med. int. (Buc.), 1978, XXX, 481—485.
24. **Racoveanu C., Crețescu Renée și colab.** — Prevalence of Respiratory Symptoms in towns with Different air Pollution, Rev. Roum. Med. Int., 1975, **13,** 105—113.
25. **Racoveanu C. și colab.** — What is meant by „Chronic Bronchitis" Santé Publique (Buc.), 1974. 3, 343—349.
26. **Racoveanu C., și colab.** — Rolul anchetelor de teren în depistarea precoce a pneumopatiei cronice obstructive, Med. int. (Buc.), 1973, XXV, 469—478.
27. **Racoveanu C. și colab.** — Rolul explorării funcționale respiratorii în depistarea precoce a pneumopatiei cronice obstructive, Med. int. (Buc.), 1973, XXV, 389—396.
28. **Rodman Th., Sterling F. H.** — Pulmonary Emphysema and Related Condition, C. V. Mosby, 1969, 468.
29. **Sharp J. T., Drutz W. S. și colab.** — Postural Relief of Dyspnea in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Sisease, Amer, Rev. Resp. Dis., 1980, **122,** 201—211.

4.

EMFIZEMUL PULMONAR

Definiție și istoric. Atunci cînd Laënnec (1826) a introdus termenul de emfizem pentru a denumi starea acelui plămîn care scos din torace nu-și golește spontan conținutul aeric prin propria-i greutate, s-a bănuit că grecescul *enfizan*- a umfla cu aer- este o adevărată formulă sibilică ce va pune la grea încercare decenii de-a rîndul pe clinicieni, anatomopatologi, fiziopatologi, epidemiologi, geneticieni, biochimiști toți angajați în dezlegarea acestei enigme. Ca mărturie a acestor eforturi stau nenumăratele definiții și clasificări ale acestei afecțiuni. În scopul obținerii unui concept unitar, specialiștii întruniți în cadrul Simpozionului Ciba (1959) au căzut de acord să definească emfizemul pe baza criteriilor anatomice ca fiind „starea plămînului caracterizată printr-o creștere peste limitele normale a spațiilor aerice distal față de bronhiola terminală datorită, fie dilatației, fie distrucției pereților acestora“. Definiția aceasta are o valoare limitată atît pentru morfolog, cît și pentru clinician. Primul găsește adesea în plămînul vîrstnicului zone corespunzătoare definiției de mai sus datorite unor procese fiziologice de îmbătrînire și nu emfizemului boală, după cum constată și în emfizemul boală aspecte foarte diferite. Clinicianul, pe de altă parte este în situația de a nu putea diagnostica întotdeauna emfizemul corespunzînd definiției menționate, deși emfizemul este frecvent (la 70-80% din adulții necropsiați). Unele clasificări ale emfizemului sînt prezentate în tabelul I (30 a). Dacă clasificarea morfologică are la bază tipul de distribuție a transformărilor emfizematoase în interiorul unui lobul sau acin pulmonar, clasificația patogenetică are avantajul pentru clinician că are în vedere relații existente între bronhopneumopatii clinic diagnosticabile și emfizem.

În cele ce urmează ne vom referi la emfizemul „boală“ în cadrul căruia se deosebesc două tipuri principale: emfizemul centrolobular și emfizemul panlobular, cu forme de trecere între ele. În figura 4. 1, sînt prezentate schematizat cele două tipuri de emfizem, comparativ cu cea a unui lobul normal.

Lobulul secundar este reprezentat de unitatea structurală pulmonară delimitată de septul lobular și deservită de către o bronhiolă terminală. Bronhiolele respiratorii care iau naștere prin diviziunea bronhiolei ter-

Tabelul I

Clasificări ale emfizemului

Morfologică	Patogenetică	
După Thurlbeck (1976)	După Otto (1976)	După Hartung (1964)
Panlobular	1. Emfizem obstructiv primar a) Bronhiolostenotic periferic b) Bronhiolostenotic central	1. Emfizem primar Emfizem atrofic difuz
Centrolobular		2. Emfizem secundar a) Bronhiolostenotic b) Emfizem cicatriceal c) Emfizem de hiperdistensie
Paraseptal Neregulat	2. Emfizem kinetic 3. Scleroză pulmonară emfizematoasă	

minale ocupă zona centrală a lobulului primar. În emfizemul centrolobular care afectează predominant porțiunea proximală a lobulului, bronhiolele respiratorii sînt dilatate și prin procese distructive confluează între ele, formînd cavități situate în centrul acinului pulmonar, în timp ce la periferie parenchimul este normal. Prezența de depuneri pigmentare susține diagnosticul de emfizem centrolobular. Cavitățile se pot mări progresiv, dînd naștere la bule, care pot conflua. Caracteristică este stenozarea bronhiolei care intră în lobul. Dilatației bronhiolelor respiratorii li se adaugă o bronhiolită cronică care va da naștere atît distrucției pereților alveolari, cît și hiperdistensiei cavităților serice distale. Distrugerea patului capilar este mult mai mică decît în emfizemul panlobular; scleroza arterelor și arteriolelor este însă frecventă. Emfizemul centrolobular se observă frecvent la fumători și este asociat cu bronșita cronică.

În emfizemul panlobular este afectat întregul lobul secundar, cu ruperea septurilor intraalveolare și a capilarelor din pereții acestora. Pe secțiuni structura alveolară nu mai poate fi recunoscută. Cu toată distrugerea difuză a capilarelor care este caracteristică hipertensiunei pulmonare nu apare decît tîrziu, după ce 70% din parenchim a fost distrus. Emfizemul perilobular paraseptal, cuprinde porțiunea distală a lobului care conține structuri nerespiratorii și este situată în lungul septurilor. El poate fi „superficial" cînd este situat subpleural, sau „linear" dacă este mai frecvent în lungul axelor bronhovasculare. Acest tip de emfizem determină apariția pneumotoraxului spontan, la tineri.

Autorii americani au descris și o formă mai particulară de emfizem care constă din distrucția pereților alveolari printr-un proces de fenestrare a cărui mecanism este încă necunoscut. Pereții alveolari par că se dezintegrează, luînd naștere bule mari de emfizem care duc la insuficiență respiratorie și moarte în absența tusei sau infecțiilor. Ei au denumit acest emfizem „vanishing lung" plămîn care se topește. Acest tip este rar întîlnit în Europa.

Atît emfizemul centrolobular cît și cel panlobular se manifestă prin tulburări obstructive cronice ireversibile, motiv pentru care clinicianul, care operează cu semne și simptome și nu cu elemente de ordin anatomic, include emfizemul pulmonar în cadrul mai larg al bronhopneumopatiilor obstructive cronice din care face parte și bronșita cronică obstructivă. Astmul bronșic pur nu poate fi inclus în acest cadru deoarece fenomenul obstructiv este acut, pasager și reversibil.

În producerea cavităților emfizematoase intervin patru mecanisme: 1) hipoplazia congenitală a unei structuri (sindrom McLeod, atrezia bron-

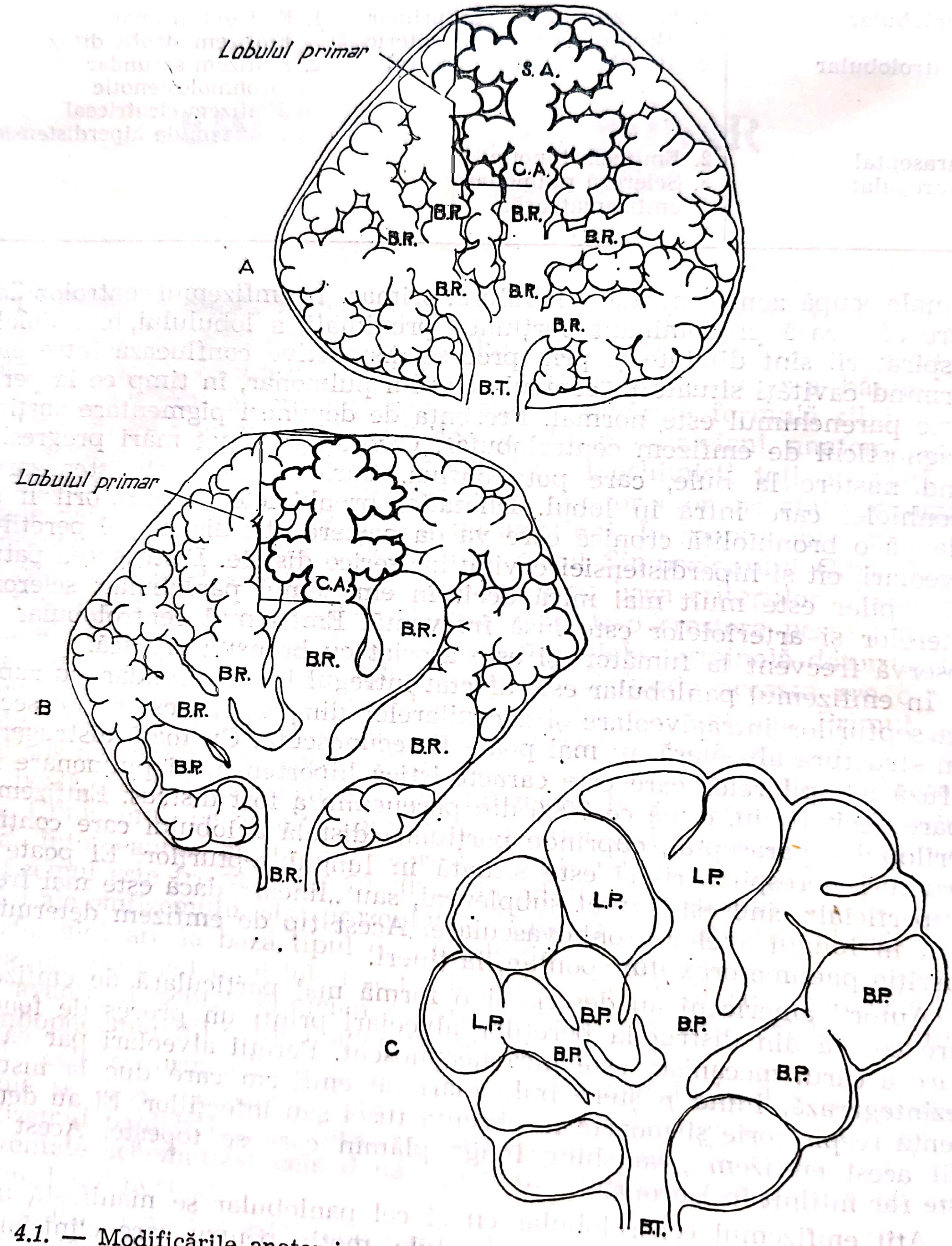

Lobulul primar
S.A.
C.A.
B.R.
B.R.
B.R.
B.R.
A
B.R.
B.R.
B.R.
B.T.
Lobulul primar
C.A.
B.R.
B.R.
B.R.
B
B.R.
B.R.
B.R.
B.R.
L.P.
L.P.
L.P.
B.P.
B.P.
C
B.P.
B.P.
B.P.
B.T.

Fig. 4.1. — Modificările anatomice prezente în lobulul secundar pulmonar în emfizemul centrolobular, B și în emfizemul panlobular C, în comparație cu normalul A.

șică); 2) atrofia bronșică ca în emfizemul senil; 3) hiperinflația la sfîrșitul expirației, ca în obstrucția bronșică cu supapă și 4) distrucția septurilor alveolare.

Frecvența. Incidența emfizemului ca și a bronșitei cronice variază de la o țară la alta, fiind în funcție de gradul tabagismului, condițiile de poluare atmosferică. Emfizemul este ceva mai frecvent în zonele urbane, dar este întîlnit și la aborigenii din Malaezia, Australia, fiind legat de expunerea la fumul de lemn și infecțiile respiratorii repetate.

În ultimele decenii se constată o creștere a mortalității datorate „emfizemului" și „bronșitei cronice". Aceasta ar putea fi explicată prin trei cauze: 1) un număr mai mare de subiecți supraviețuiesc altor afecțiuni și ajung la vîrsta la care aceste afecțiuni produc moartea; 2) creșterea posibilităților de diagnostic și 3) creșterea reală a frecvenței acestor afecțiuni în rîndul populației (32).

În țările industrializate creșterea mortalității prin emfizem este progresivă. Astfel, în 1950 în S.U.A mortalitatea prin emfizem era de 1,3$^0/_{0000}$, pentru ca în 1964 să ajungă la 12,6$^0/_{0000}$. Boala este întîlnită mai frecvent la bărbați, raport 4/1—6/1, care este în continuă creștere, din secolul XIX și pînă în prezent.

Etiopatogenie. În ciuda cunoștințelor acumulate și progreselor incontestabile realizate, etiopatogenia emfizemului pulmonar prezintă încă multe necunoscute.

Studii epidemiologice au adus dovada relației dintre tabagism și emfizem. Bronșita cronică obstructivă în geneza căreia tabagismul are un rol indiscutabil se însoțește frecvent de emfizem pulmonar, obișnuit de tip centrolobular, dar tabagismul poate afecta bronhiolele înaintea sau independent de bronhiile mari, fapt ce poate fi pus în evidență prin determinarea volumului de închidere (2).

În fumul de tutun se găsesc particule de diferite mărimi, gaze, un complex de substanțe chimice care în funcție de dimensiuni, viteza coloanei de aer, afinități chimice pot acționa asupra bronhiilor mari generînd bronșita cronică, iar particulele mai mici (0,01—2 μ) pot acționa asupra bronhiolelor terminale, bronhiolelor respiratorii și alveolelor. La nivelul bronhiolelor terminale produc metaplazia celulelor caliciforme, procese inflamatorii cu reducerea lumenului și închiderea prematură a acestora. Consecutiv închiderii premature în unele bronhiole terminale se instalează o ventilație colaterală cu perturbarea schimburilor gazoase, stres asupra plămînului și eliberarea de enzime proteolitice.

La nivelul alveolelor aceleași substanțe produc acumularea de polinucleare și macrofage, eliberarea unor cantități excesive de enzime proteolitice, hidrolaze acide etc., și de aici distrucția alveolară (2, 31).

Astăzi este cunoscut faptul că macrofagele alveolare, dar mai ales polimorfonuclearele neutrofile, pun în libertate mai multe enzime dintre care și o elastază. Aceste enzime proteolitice eliberate la nivelul lobului pulmonar nu-și exercită acțiunea asupra propriilor structuri datorită inactivării lor de către mai multe antiproteaze dintre care cele mai importante sînt alfa-1-antitripsina și alfa-2-macroglobuline. La subiectul normal există un echilibru între proteaze și antiproteaze. Creșterea proteazelor sau scăderea antiproteazelor, indiferent de cauză sau mod de producere, este urmată de apariția unor procese distructive, capabile să genereze un emfizem pulmonar.

Fumatul exercită acțiuni deosebit de complexe asupra acestui sistem. Prin acumularea de neutrofile pe care o determină, duce la importante modificări cantitative și calitative a elastazelor eliberate, scade acțiunea endocitică a macrofagelor alveolare micșorînd astfel viteza de îndepărtare din plămîni a complexelor proteaze/antiproteaze, diminuă acțiunea inhibitorilor pulmonari, acționează asupra macromoleculelor țintă (20, 24).

Importanța elastazei în geneza emfizemului a putut fi demonstrată experimental fie folosind serosoli cu papaină, fie folosind chiar aerosoli cu elastază leucocitară. Administrarea în prealabil a antiproteazelor împiedică producerea leziunilor. Interesul pentru antiproteaze a crescut de la prezentarea de către Laurell și Erikson în 1963 a 4 bolnavi cu bronhopneumopatie obstructivă cronică în a căror ser s-au constatat concentrații scăzute a *alfa-1-antitripsinei*. În serul uman normal ea se găsește în concentrații de 180—280 mg/100 ml și poate inhiba mai multe proteaze. Au fost identificate aproximativ 24 variante moleculare fenotipice (24, 28). Pot apărea deficiențe congenitale și acestea sînt severe mai ales în cazul homozigoției. Deficitul homozigotic de alfa-1-antitripsină duce de timpuriu (din decada 3—4) la un emfizem pulmonar sever. În cazul heterozigoției, deficiența poate fi mai puțin importantă, însă datorită acțiunii fumatului cresc proteazele, astfel că raportul este rupt și plămînul este mai ușor lezabil. (23). Emfizemul pulmonar datorit exclusiv unei deficiențe genetice a alfa-1-antitripsinei reprezintă însă doar un procent neînsemnat (10—20%). În aceste cazuri, emfizemul apare mai precoce, înainte de vîrsta de 40 de ani, nejustificat de o anume cauză și manifestă o tendință de continuă progresivitate.

Infecțiile ar putea interveni ca un factor adjuvant, sumîndu-se sau eventual potențînd acțiunea altor mecanisme. Astfel infecțiile pot determina o aglomerare a polimorfonuclearelor, iar limfokinele și endotoxinele bacteriene favorizează producerea elastazei de către macrofagele alveolare (26). Unele bacterii, așa cum sînt *Proteus mirabilis* și *Pseudomonas aeruginosa* pot interveni inhibînd antiproteazele (1, 33). Oricum dacă rolul și importanța factorului infecțios în geneza emfizemului pulmonar nu este susținut decît de argumente indirecte și de ordin experimental, acestui factor îi revine un rol deosebit în mersul evolutiv al afecțiunii.

Predispoziția familială este argumentată de apariția bolii la mai mulți membri din familie. Este probabil ca substanța fundamentală interstițială a plămînului și elastina din fibrele elastice să prezinte modificări la un nivel molecular, determinate genetic.

Ipoteza participării unui mecanism imunologic este susținută deocamdată doar de faptul că prin acest mecanism s-a putut realiza un model experimental apropiat celui întîlnit în clinica umană (6, 7, 15). Experimental s-au realizat la animale modificări emfizematoase prin inhalare de NO_2 care lezează epiteliul alveolar (în special alveolocitele de tip I) și prin cadmiu, care a fost dealtfel găsit crescut semnificativ în plămînul bolnavilor cu emfizem mai ales la fumători (într-o țigare se găsesc 1—4 micrograme de cadmiu).

Din cele expuse mai sus rezultă faptul că emfizemul pulmonar este o afecţiune multifactorială, în care factorii endogeni şi exogeni se asociază aditiv sau potenţîndu-se reciproc. Influenţa lor în etiopatogenia emfizemului este prezentă schematic în figura 4.2.

Este foarte probabil ca etiopatogenia emfizemului centrolobular să fie deosebită de cea a emfizemului panlobular. Astfel, dacă primul apare cu o mare frecvenţă la bărbaţi, fumători, bronşitici, în jurul vîrstei de 40—50 de ani, leziunile fiind prezente preferenţial în jumătatea superioară a plămînilor, cu prezenţa prafului de cărbune sau altor particule în bronhiole, emfizemul panlobular apare şi la femei, la vîrste mai înaintate, în absenţa fumatului localizîndu-se preferenţial către bazele plămînilor şi porţiunile anterioare ale acestuia, bronhiolele fiind puţin sau deloc interesate într-o primă fază a bolii.

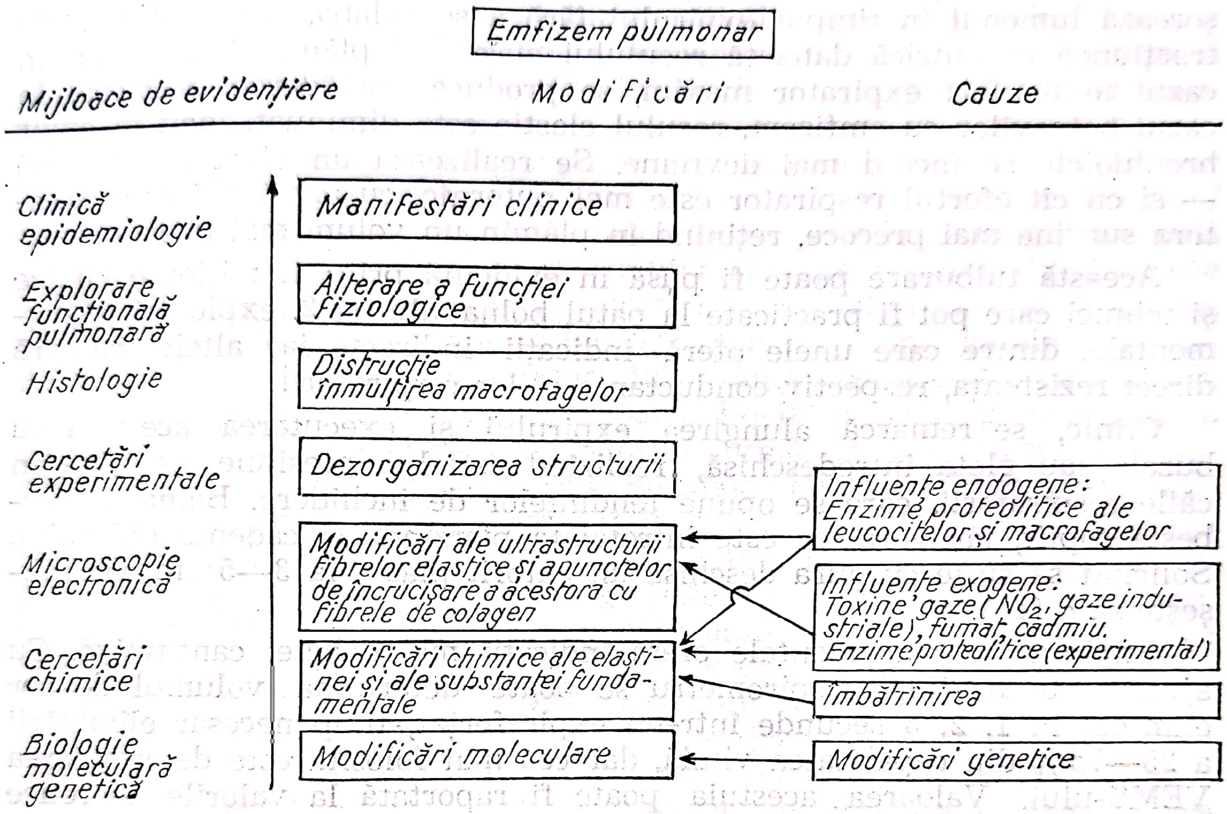

Emfizem pulmonar
Mijloace de evidenţiere
Modificări
Cauze
Clinică epidemiologie
Explorare funcţională pulmonară
Histologie
Cercetări experimentale
Microscopie electronică
Cercetări chimice
Biologie moleculară genetică
Manifestări clinice
Alterare a funcţiei fiziologice
Distrucţie înmulţirea macrofagelor
Dezorganizarea structurii
Modificări ale ultrastructurii fibrelor elastice şi a punctelor de încrucişare a acestora cu fibrele de colagen
Modificări chimice ale elastinei şi ale substanţei fundamentale
Modificări moleculare
Influenţe endogene: Enzime proteolitice ale leucocitelor şi macrofagelor
Influenţe exogene: Toxine gaze (NO_2, gaze industriale), fumat, cadmiu. Enzime proteolitice (experimental)
Îmbătrînirea
Modificări genetice

Fig. 4.2. — Impactul unor factori endogeni şi exogeni, activi în etiopatogenia emfizemului distructiv pulmonar [schemă după W. Schlick (37)].

Fiziopatologie. Indiferent de tipul emfizemului, din punct de vedere fiziopatologic sînt prezente următoarele tulburări: 1) micşorarea fluxului aeric, mai ales în expir; 2) hiperinflaţia plămînilor; 3) tulburarea amestecului gazelor în plămîni şi 4) modificarea gazelor sanguine cu toate consecinţele acesteia.

1. *Limitarea fluxului aeric*, cu precădere în timpul expirului se datoreşte proceselor obstructive generate în proporţie variabilă de doi factori, unul intrinsec şi altul extrinsec.

Factorul intrinsec este reprezentat de procesele care au loc în lumenul bronhiolelor — edem, hipertrofia şi hiperplazia celulelor caliciforme, acumulare de mucus care înlocuiește surfactantul din bronhiole, modificînd astfel tensiunea superficială. Toate acestea cu consecințe asupra geometriei lumenului bronhiolelor, generînd instabilitatea și tendința către colabare a acestora.

Factorul extrinsec, ce pare de mai mică importanță, este reprezentat de reducerea reculului elastic a parenchimului pulmonar (11). La subiectul normal, bronhiolele lipsite de armătură cartilaginoasă își micșorează lumenul în timpul expirului fără a se colaba, fiind reținute de tracțiunea excentrică datorită reculului elastic al plămînului. Numai în cazul unui efort expirator maxim, se produce închiderea acestora. În cazul bolnavilor cu emfizem, reculul elastic este diminuat, încît în expir bronhiolele se închid mai devreme. Se realizează un efect de capcană — și cu cît efortul respirator este mai puternic, cu atît închiderea acestora survine mai precoce, reținînd în plămîn un volum mai mare de aer.

Această tulburare poate fi pusă în evidență prin: 1. mijloace clinice și tehnici care pot fi practicate la patul bolnavului și 2. explorări instrumentale, dintre care unele oferă indicații indirecte iar altele măsoară direct rezistența, respectiv conductanța căilor respiratorii.

Clinic, se remarcă alungirea expirului și executarea acestuia cu buzele sau glota întredeschisă, realizînd astfel o presiune crescută în căile respiratorii, care se opune tendințelor de închidere. Bolnavul vorbește șoptit, iar vorbirea este întretăiată pierzîndu-și cadența obișnuită. Solicitat să sufle cu gura deschisă un chibrit plasat la 3—5 cm, nu reușește să o facă.

Explorările instrumentale oferă indicații mai exacte, cantitative. Cu ajutorul unui simplu spirometru se poate determina volumul de aer eliminat în 1, 2, 3 secunde într-un expir forțat, timp necesar eliminării a 25—75% din capacitatea vitală, dar cea mai folosită este determinarea VEMS-ului. Valoarea acestuia poate fi raportată la valorile teoretice normale sau se calculează raportul VEMS/CV, care poate ajunge la 20—40% în cazurile severe.

2. *Sindromul de hiperinflație* se datorește pierderii reculului elastic al parenchimului pulmonar, proceselor obstructive ale căilor aeriene cu efect de capcană și unui fenomen reflex care duce la creșterea capacității reziduale funcționale. El poate fi pus în evidență prin mijloace clinice și explorări instrumentale.

Clinic — modificarea formei toracelui, creșterea diametrului antero-posterior, orizontalizarea coastelor, cu lărgirea spațiilor intercostale, acoperirea matității cardiace de către sonoritatea pulmonară, coborîrea matității hepatice, coborîrea limitelor sonorității pulmonare, cu variații minime inspir-expir.

Explorările instrumentale — permit punerea în evidență a creșterii volumului de aer rezidual care de la 25—35% poate să ajungă la 75% din capacitatea pulmonară totală. Capacitatea pulmonară totală poate fi normală sau uneori crescută. Capacitatea vitală este aproape totdeauna scăzută. Volumul rezidual crește în defavoarea VER (volumul expirator de rezervă). Capacitatea reziduală funcțională este crescută, datorită cu precădere creșterii volumului rezidual, astfel că volumul rezidual este aproape egal cu capacitatea reziduală funcțională.

3. *Tulburarea amestecului gazelor în plămîni.* În emfizemul pulmonar cu obstrucţia căilor aeriene şi distrucţii parenchimatoase rezistenţa respiratorie inegală are ca urmare o distribuţie inegală a aerului. Datorită modificărilor constanţei mecanice de timp, se creează şi o ventilaţie asincronă a plămînului. Toate acestea fac ca amestecul gazelor în plămîni să fie tulburat (11).

4. *Modificarea gazelor sanguine* — este consecinţa: 1) tulburărilor raportului ventilaţie/perfuzie; 2) hipoventilaţiei alveolare; 3) unor scurtcircuite vasculare la care se poate adăuga 4) o tulburare a capacităţii de difuziune, cu afectarea transferului de faze prin membrana alveolo-capilară.

Într-o primă fază gazele sanguine sînt normale, datorită rezervelor importante de care dispune plămînul şi creşterii ventilaţiei pulmonare/minut. Graţie acestor mecanisme boala poate evolua o lungă perioadă de timp asimptomatic sau cu o simptomatologie minoră. Cînd aceste mecanisme sînt epuizate, apar tulburări în compoziţia gazelor sanguine, apare insuficienţa pulmonară la început „latentă“, cînd gazele sanguine sînt anormale numai în cursul efortului şi apoi „manifestă“, cînd gazele sanguine sînt anormale chiar în repaus. Poate fi întîlnită mai întîi o hipoxemie cu PaO_2 scăzută, dar datorită formei în S a curbei de disociaţie a oxihemoglobinei SaO_2 este normală, iar mai tîrziu cînd PaO_2 scade sub 60 mmHg apare şi desaturaţia cu O_2 a hemoglobinei. Acesteia i se adaugă obişnuit şi tulburări în eliminarea bioxidului de carbon, cu creşterea $PaCO_2$ peste 42—45 mmHg. Retenţia de CO_2 tinde să afecteze pH-ul sanguin. Se produce însă activarea anhidrazei carbonice care duce la reţinerea de bicarbonaţi astfel încît acidoza este compensată. Cînd retenţia de CO_2 produce însă activarea anhidrazei carbonice care duce la reţinerea de bicarbonaţi astfel încît acidoza este compensată. Cînd retenţia de CO_2 devine excesivă valenţele acide nu mai pot fi compensate şi se ajunge la o acidoză respiratorie decompensată. Aceasta are consecinţe negative asupra circulaţiei pulmonare, circulaţiei sistemice şi capacităţii de apărare antimicrobiană a plămînului amplificînd astfel efectele hipoxemiei (12, 13, 14).

Modificări la nivelul vaselor circulaţiei pulmonare. Odată instalată hipoxemia dă naştere unei vasoconstricţii la nivelul arteriolelor precapilare, avînd ca urmare o hipertensiune arterială pulmonară. Într-o primă fază, aceasta este intermitentă şi reversibilă, putînd fi corectată prin respiraţie, într-o atmosferă bogată în oxigen. Mai tîrziu datorită remanierilor structurale, hipertrofie şi scleroză în pereţii ramurilor arterei pulmonare, hipertensiunea devine ireversibilă. Aceasta se însoţeşte de hipertrofia ventriculului drept (13, 14).

În afară de aceste modificări, o dată cu ruperea septurilor alveolare dispare şi un număr important de capilare. Micşorarea patului capilar duce la creşterea vitezei de circulaţie în acest sector, iar atunci cînd timpul de contact al sîngelui cu atmosfera alveolară scade sub 0,34 secunde nu se mai poate realiza echilibrarea gazelor, astfel încît hipoxemia se accentuează.

Diferitele tulburări fiziopatologice sînt deosebite în bună măsură, în funcţie de tipul anatomic al emfizemului. În cazul emfizemului centrolobular, aerul pătrunde, în spaţiul bronhiolar dilatat, de aici moleculele de O_2 ajung prin difuziune în zona alveolară ceea ce face ca la acest nivel concentraţia oxigenului să fie scăzută. Perfuzia alveolelor fiind aproape normală se realizează zone cu $\dot{V}A/\dot{Q}$ coborît. Ia naştere astfel o hipoxemie şi bolnavul poate deceda deşi doar 10—15% din parechimul pulmonar este afectat. În cazul emfizemului panlobular, leziunea este cu mult mai întinsă, însă datorită faptului că are loc şi distrugerea capilarelor, teritoriul respectiv se comportă ca un adevărat spaţiu mort, încît gazele sanguine nu prezintă modificări decît într-o fază tardivă a bolii. În acest tip de emfizem, pierderea a 10% din parenchimul pulmonar poate fi total asimptomatică, simptomele apărînd cînd aproximativ 60—80% din parenchim este afectat.

Cum mulţi bolnavi nu pot fi încadraţi în aceste tipuri distincte s-a propus şi un al treilea tip, denumit X.

Tabloul clinic este variabil în funcţie de tipul şi gravitatea emfizemului. Atunci cînd bolnavul se prezintă la medic, boala este de obicei într-un stadiu avansat. Faciesul bolnavului este caracteristic: exoftalmie, conjunctivele injectate „frog like", ochi de broască, datorită hipercapniei şi creşterii presiunii lichidului cefalorahidian. Cianoza mucoaselor şi tegumentelor este prezentă la efort, sau chiar în repaus. În geneza acesteia pot interveni tulburări ale schimburilor gazoase la nivelul plămînilor, policitemia şi gradul de reducere a HbO_2 la periferie. În cazul în care cianoza se reduce după oxigenoterapie indică originea pulmonară a acesteia. Tegumentele cianotice sînt umede şi calde, cînd hipoxemiei i se adaugă hipercapnia. Unghiile şi degetele pot fi modificate, în cazul emfizemului centroglobular cu bronşită cronică purulentă. Dispneea uneori prezentă în repaus, apare aproape constant după efort.

Forma toracelui este modificată în funcţie de tipul emfizemului şi tipul constituţional al bolnavului. Diametrul antero-posterior devine egal cu cel transversal, sternul este proeminent, apare cifoza dorsală, coastele devin orizontale, cu spaţiile intercostale lărgite, unghiul epigastric este lărgit. Unii bolnavi au un torace lung şi subţire. Datorită ridicării sternului la bolnavii picnici, gîtul pare scurt, cartilajul cricoidian se apropie de manubriul sternal. Există o discordanţă evidentă între efortul muşchilor respiratori şi modificările de volum a toracelui. Variaţiile inspir-expir a circumferinţei toracelui la nivel mamelonar scad sub 3 cm, la normal fiind peste 6—7 cm. Jugularele dilatate, mai ales la bolnavii pletorici, tuşitori cronici, proemină în expir, dar coboară brusc în inspir, ceea ce permite diferenţierea de insuficienţa cardiacă. Adesea sînt dilatate şi venele de la rădăcina membrelor superioare. Uneori apar dilataţii mici vasculare la baza toracelui, în coroană, la nivelul de inserţie a diafragmului. În timpul inspirului se observă o uşoară aspiraţie a spaţiilor intercostale la baze, cu deplasarea paradoxală către linia mediană a marginilor costale, datorită tracţiunilor exercitate de diafragmul coborît şi plat. Respiraţia bolnavului este caracteristică; uneori el îşi caută o poziţie aplecat în faţă, pentru a obţine ridicarea diafragmului şi prin aceasta reducerea volumului rezidual.

La percuţie, gradul sonorităţii este dependent atît de importanţa hiperinflaţiei, cît şi de tipul constituţional şi grosimea peretelui toracic. Obişnuit bolnavii picnici, cu pereţii toracici groşi nu prezintă hipersonoritate. Utilă este cercetarea sonorităţii în aria cardiacă, hepatică şi variaţia limitelor sonorităţii la bazele toracelui.

La auscultaţie murmurul vezicular este diminuat, expirul prelungit cu tonalitate mai înaltă şi în afectările bronşice prezenţa de raluri bronşice ronfluante, sibilante, sau subcrepitante. Uneori ralurile sînt foarte slabe sau inaudibile datorită epuizării forţei muşchilor respiratori. În aceste cazuri, la care nu mai poate fi susţinută o ventilaţie pulmonară crescută, survine agravarea compoziţiei gazelor şi pH-ului sanguin, iar bolnavii devin apatici sau dimpotrivă agitaţi, somnolenţi, cu inversarea ritmului de somn, tulburări psihice, tremurături „flapping tremor".

Vîrful inimii se determină cu dificultate, iar în epigastru se pot percepe bătăile ventriculului drept. Zgomotele inimii sînt greu audibile, poate fi prezent un galop presistolic sau protodiastolic drept, iar în cazurile mai severe semnele insuficienţei tricuspidiene. În cazuri cu hipoxii severe pot apărea diferite tulburări de ritm. Uneori se poate asocia şi o suferinţă a inimii stîngi.

La periferie, datorită vasodilataţiei prin hipercapnie se pot găsi manifestările unei stări hiperkinetice cu mîinile calde, dilataţia venelor antebraţului şi creşterea amplitudinii pulsului. Dacă rezistenţa în circulaţia pulmonară devine excesivă şi debitul cardiac scade, mîinile devin reci şi cianotice, iar venele intră în vasoconstricţie.

Examenul abdomenului arată limita inferioară a ficatului sub rebordul costal, fără ca acesta să fie mărit ci coborît datorită poziţiei diafragmului. Frecvent se găsesc hernii ale peretelui abdominal, hernii inghinale.

Edemele de la membrele inferioare şi în general retenţia hidrosalină se pot datora retenţiei excesive de bicarbonat de sodiu ca mecanism compensator al retenţiei de acid carbonic.

Explorări de laborator. *Examenul radiologic.* În cazul emfizemului panlobular se constată o transparenţă pulmonară crescută, însoţită uneori de prezenţa unor bule cu limite fin desenate, asemănător unui fir de păr, în care nu se găseşte desen vascular. Bulele au uneori caracter de progresivitate. Hiperinflaţia plămînului se însoţeşte de coborîrea diafragmului, încît arcurile posterioare a coastelor XI—XII sînt vizibile deasupra diafragmului. Diafragmul devine plat sau chiar concav în sus cu mobilitate redusă, 1—2 cm, uneori cu deplasare paradoxală. Inima tracţionată de diafragm apare alungită şi îngustă „inimă în picătură". Vasele hilului pot fi accentuate, cu dilatarea porţiunilor proximale a arterelor pulmonare; desenul pulmonar poate fi urmărit doar în o treime sau în jumătatea internă din cîmpurile pulmonare, la periferie fiind dispărut datorită proceselor scleroatrofice vasculare.

În cazul emfizemului de tip bronşitic, centrolobular, luminozitatea plămînului este mai puţin modificată, hilurile pulmonare apar largi, bogat ramificate, iar desenul bronhovascular poate fi urmărit pînă la periferie. Se pot găsi semne ale inflamaţiei cronice şi fibrozei plămînului. Inima apare obişnuit mărită; diafragmele coborîte au totuşi o mai bună mobilitate.

Comparaţia a două radiografii în inspir şi expir maxim arată deosebiri minime ca luminozitate şi dimensiuni.

În unele cazuri, aspectul radiologic al plămînului este prea puțin sau deloc modificat în raport cu severitatea tulburărilor funcționale.

Folosirea substanțelor radioactive poate fi utilă în studierea funcțiilor plămînului la bolnavii cu emfizem, dar deocamdată aceste metode n-au intrat în practica curentă.

Examenul sîngelui poate pune în evidență o policitemie, mai frecvent întîlnită la tipul bronșitic. Cînd hematocritul depășește 65% atrage după sine modificări ale caracterelor reologice ale sîngelui și reducerea fluxului sanguin la nivelul organelor.

Amoniacul a fost găsit crescut la cazurile cu $PaCO_2$ crescut însoțindu-se de „flapping tremor“, fără ca bolnavii să aibă suferințe hepatice. S-a emis ipoteza că aceasta s-ar datora hipoxiei.

Modificările electrocardiografice observate în cursul emfizemului pot fi generate de trei categorii de factori: 1) modificarea poziției inimii în torace, cu rotații în jurul celor trei axe ale sale; 2) hipertrofia inimii drepte, cu creșterea potențialelor electrice generate de aceasta și 3) prezența excesului aeric cu reducerea conductibilității electrice. Unul dintre semnele ecg precoce este modificarea undei P, care devine bifazică sau izoelectrică în D_1, negativă în AVL și înaltă (2,5 mm), simetria în D_2, D_3 și AVF (P pulmonar). Din cauza inflației complexele QRS devin verticale, ceea ce face ca ele să apară aproape izoelectrice în D_1 și reduse în celelalte derivații periferice. Axa electrică este deviată la dreapta. Ulterior apar unde S în D_1, D_2 și D_3. În derivațiile precordiale raportul R/S este subunitar, pînă în V_5. Cîteodată poate apărea aspectul QS în D_1, D_2 și AVF, simulînd un infarct miocardic inferior. Se semnalează de asemenea blocul de ramură dreaptă (fig. 4.3). Electrocardiograma este variabilă și uneori cazuri severe de emfizem prezintă un aspect ecg normal (13, 37).

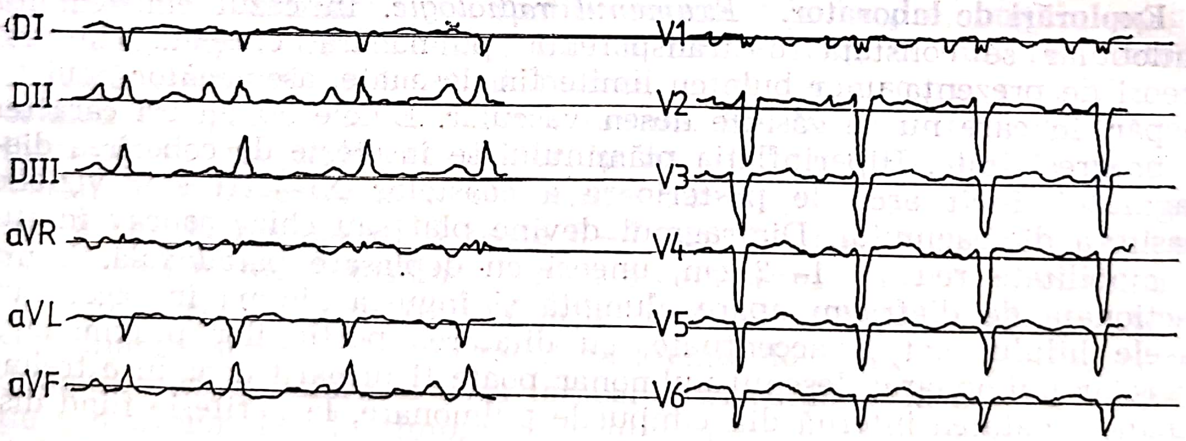


Fig. 4.3. — Electrocardiograma în emfizem: deviația axei QRS spre dreapta (+135°), P pulmonar și raport R/S subunitar pînă în V6.

Patru criterii ecg par corelate cu hipertrofia ventriculară dreaptă: deviația axei >110°, aspectul S_1Q, aspectul $S_1S_2S_3$ și raportul R/S subunitar în V_5. Prin monitorizarea cronică sau prin electrocardiografia curentă se pot pune în evidență diferite tulburări de ritm și conducere, uneori severe. În afara hipoxiei acestea ar putea fi datorite și unor reflexe plecate de la nivelul presoreceptorilor cavităților inimii drepte, venelor mari, sau datorită hipercapniei şi modificărilor de pH. Aritmiile pot determina scăderea debitului cardiac şi prin acestea agravarea hipoxiei tisulare (18).

Diagnosticul pozitiv este de obicei stabilit cu ajutorul unor semne clinice radiologice şi funcţionale prezentate în tabelul II.

Tabelul II

Elemente de diagnostic în emfizemul pulmonar

Semne clinice	Semne radiologice	Semne funcţionale
Torace globulos dispnee Hipersonoritate Murmur vezicular diminuat Expir prelungit Zgomote supraadăugate de obicei în prezenţa de bronşită sau bronhospasm	Transparenţă pulmonară mărită Desen vascular diminuat Diafragm coborît Cord mic verticalizat Absenţa umbrei retrosternale	Capacitate vitală micşorată Capacitate totală crescută Volum rezidual mult crescut Rezistenţa crescută Curba flux-volum mult scăzută VEMS mult scăzut PaO_2 scăzută $PaCO_2$ normală Capacitatea de difuziune scăzută

Diagnosticul diferenţial. Emfizemul trebuie diferenţiat de sindroamele de hiperinflaţie în care structurile parenchimului pulmonar sînt respectate, aşa cum se întîmplă în astmul bronşic, bronhiolite acute sau cronice, obstrucţia subtotală a căilor aeriene, „emfizemul“ compensator sau vicariant. Este de asemenea importantă individualizarea emfizemului care însoţeşte alte afecţiuni ale plămînului, tuberculoza, sarcoidoza, scleroza pulmonară etc., deoarece asocierea emfizemului modifică tabloul clinico-biologic al acestor afecţiuni şi impune alte măsuri terapeutice. Emfizemul generalizat trebuie diferenţiat de „emfizemul“ localizat, care reprezintă un simptom în cadrul altei afecţiuni. În unele situaţii, se impune diagnosticul diferenţial cu pneumotoracele sau bule mari, emfizemul bulos.

Microemboliile pulmonare cu consecinţele acestora, precum şi hipertensiunea arterială pulmonară primitivă pot crea dificultăţi diagnostice cu totul particulare.

Emfizemul pulmonar obstructiv trebuie diferenţiat de alte forme de emfizem, mai rar întîlnite, care vor fi prezentate ulterior.

Evoluţia este progresivă îndelungată, cu durată de ani sau zeci de ani, variabilă de la un bolnav la altul. Astfel, unele cazuri nu ajung niciodată la insuficienţa pulmonară manifestă, pe cînd altele ajung în 3—4 ani la cordul pulmonar cronic. Mersul evolutiv poate fi modulat de factori multipli, cum ar fi: 1) etiopatogenia bolii: este cunoscută agresivitatea bolii, în cazul deficienţelor în alfa-1-antitripsină, mucoviscidoza etc.; 2) măsura în care factorii agresivi continuă să acţioneze după apariţia primelor semne; 3) efortul fizic la care este obligat bolnavul şi prezenţa infecţiilor bronhopulmonare şi 4) complicaţiile care pot surveni, chiar în faze nu prea severe de boală.

Pentru a se cunoaşte evoluţia reală a acestei afecţiuni sînt necesare studii longitudinale, în care, prin folosirea unor mijloace mai fidele de examen, se va putea cunoaşte începutul real al bolii.

Complicaţii. Evoluţia normală a bolii poate fi modificată uneori dramatic prin apariţia unor complicaţii. Dintre acestea, frecvent întîlnite sînt infecţiile bronhopulmonare, care determină instalarea fenomenelor de insuficienţă respiratorie şi insuficienţa inimii drepte. Pneumotoraxul spontan care survine prin ruptura unei bule superficiale este o condiţie dramatică, uneori cu stare de şoc; poate duce dacă nu se evacuează aerul din pleură la instalarea unei insuficienţe respiratorii acute şi cardiacă letală, datorită rezervelor respiratorii deja limitate. Fracturile costale sau bandaje compresive pe torace, intervenţiile chirurgicale pe abdomen pot limita mişcările respiratorii precipitînd astfel modificarea gazelor sanguine. Dezechilibre hidrice, administrarea de atropină şi orice circumstanţe care influenţează negativ eliminarea secreţiilor bronşice poate agrava obstrucţia căilor aeriene.

Ulcerul gastroduodenal este mai frecvent întîlnit la bolnavii cu bronhopneumopatii obstructive cronice. Are evoluţie atipică, poate sîngera uneori dramatic cu ocazia instalării unei insuficienţe respiratorii.

Flebotromboze favorizate de policitemie şi stază pot fi sursa unor embolii pulmonare (39, 40).

Complicaţiile cardiace sînt reprezentate de tulburări de ritm şi conducere, tulburări de irigaţie coronariană mergînd pînă la infarct miocardic, dependente de hipoxemie, policitemie şi alte tulburări din cursul insuficienţelor respiratorii (19). Cea mai frecventă complicaţie cardiacă, termen ultim al soluţiei emfizemului este cordul pulmonar drept.

Complicaţii iatrogene pot fi determinate prin administrarea unor medicamente deprimante ale centrilor respiratori, folosirea unor concentraţii crescute de O_2, aplicarea unui tratament necontrolat cu diuretice care pot declanşa tulburări hidroelectrolitice şi ale pH-ului.

Prognosticul poate fi obiectiv apreciat ţinînd seama de VEMS, care oferă informaţii asupra stării căilor respiratorii şi prin determinarea transferului CO, DLCO, reculul elastic şi explorarea radiologică a plămînului care oferă informaţii asupra stării parenchimului pulmonar. Unii autori (4) propun ca în funcţie de mărimea VEMS-ului bolnavii să fie împărţiţi în patru grupe: <1 1, 1—1,5 1, 1,6—2 1 şi >2 1. Urmărind evoluţia în timp a VEMS-ului se constată o scădere anuală a acestuia cu 52—56 ml, de aici trecerea bolnavilor dintr-o grupă în alta (10). Bolnavii a căror VEMS este în jur de 1 1 prezintă o mortalitate anuală de 10%. Urmărindu-se un lot de bolnavi al căror VEMS era sub 0,750 1 după 5 ani s-a constatat că numai 10% dintre aceştia mai supravieţuiau (36).

Criterii de prognostic nefavorabil sînt şi creşterea frecvenţei pulsului peste 100/minut, prezenţa semnelor electrocardiografice de hipertrofie ventriculară şi auriculară dreaptă, instalarea fenomenelor de insuficienţă respiratorie şi de insuficienţă ventriculară dreaptă. S-a constatat că aproximativ 66% din bolnavi decedează în primii 2 ani după primul episod de insuficienţă respiratorie, iar asocierea şi a insuficienţei ventriculare drepte agravează prognosticul (17).

Starea mușchilor respiratori și mai ales a diafragmului poate oferi argumente utile în aprecierea prognosticului. Cu cît motilitatea acestuia este mai redusă cu atît prognosticul este mai sever.

Apariția manifestărilor de insuficiență respiratorie, creșterea $PaCO_2$ peste 52 mmHg reprezintă elemente de gravitate.

Personalitatea bolnavului, nivelul socio-economic, gradul de educație, profesia sînt de asemenea factori care trebuie luați în considerație în aprecierea prognosticului. Asocierea altor afecțiuni și îndeosebi a insuficienței inimii stîngi agravează prognosticul.

Profilaxie. Datele mai recente privind etiopatogenia emfizemului deschid unele perspective de ordin preventiv și anume:

— Tratamentul corect și eficient al bolnavilor cu tendință din copilărie la infecții bronhopulmonare recidivante, cu scopul de a împiedica eliberarea de noi cantități mari de enzime proteolitice (importante în geneza emfizemului) din bacterii, leucocite și macrofagele alveolare.

— Deși posibilitățile de detectare prin screening a purtătorilor unei deficiențe de A-1-a, nu sînt încă realizabile, atunci cînd ele vor fi la îndemînă, vor permite depistarea purtătorilor homo- și heterozigoți a acestui deficit, care reprezintă un important factor de risc, precum și încercarea de a stimula la homozigoți producerea în ficat de A-1-a (prin estrogeni și progesteron) și evitarea la heterozigoți a lezării pulmonare prin noxe exogene (fum de tutun, gaze industriale) și prin tratarea promptă a infecțiilor bronșice.

— Alte măsuri cu caracter preventiv discutate sînt administrarea de inhibitori de proteinaze (încercată deocamdată experimental) și de vitamină C, care stimulează sinteza acidului condroitin sulfuric (component al substanței fundamentale) și a colagenului. Sînt de asemenea utile toate măsurile preventive descrise la capitolul „Bronhopatia cronică obstructivă“.

Tratamentul are ca scop reducerea simptomelor, inclusiv a frecvenței și gravității acutizărilor, micșorarea ritmului de deteriorare a funcțiilor pulmonare, îmbunătățirea toleranței la efort, întîrzierea complicațiilor cardiace sau îmbunătățirea acestora dacă ele există și creșterea calității, productivității și duratei vieții (18). Măsurile adoptate sînt deosebite, după cum bolnavul se găsește în faza „stabilă“ sau într-o perioadă de acutizare.

Obiectivul principal al tratamentului în faza stabilă este reprezentat de corectarea hipoxemiei, deoarece aceasta este cauza unor tulburări complexe și determină ritmul de evoluție al afecțiunii. În acest scop bolnavul trebuie instruit asupra felului cum trebuie să respire. Respirațiile ample cu frecvență joasă evită efectul de spațiu mort și reduce travaliul mușchilor respiratori iar expirul realizat cu buzele întredeschise previne colapsul precoce a căilor respiratorii.

Gimnastica și reeducarea respiratorie pot fi urmate de creșterea volumului curent, scăderea frecvenței respirațiilor, micșorarea capacității reziduale funcționale, reducerea rezistențelor respiratorii și îmbunătățirea toleranței la efort, datorită îmbunătățirii raportului ventilație/perfuzie în unele zone rău ventilate ale plămînului (35). Este necesară adaptarea efortului fizic, ca intensitate și mod de realizare, în raport cu rezistența din mica circulație, cunoscut fiind faptul că o creștere peste anumite limite a debitului inimii drepte poate fi urmată, la acești bolnavi, de o creștere excesivă a presiunii în artera pulmonară, ceea ce poate precipita instalarea insuficienței inimii drepte (13, 14). Un real progres în tratamentul acestor bolnavi a fost marcat de punerea la punct a tehnicilor oxigenoterapiei cronice și stabilirea indicațiilor acesteia. Este unanim acceptat faptul că bolnavii care reușesc să-și mențină în repaus și la efort PaO_2 mai mare de 60 mmHg, nu necesită oxigenoterapie. Beneficiază de oxigenoterapie: 1) bolnavii care în repaus prezintă $PaO_2 < 55$ mmHg, iar $SaO_2 \leqslant 80\%$, $PaCO_2 \geqslant 50$ mmHg și care se agravează la efort; 2) bolnavii la care s-a demonstrat că oxigenoterapia corectează aceste tulburări; 3) bolnavii la care sînt prezente semnele hipoxiei cronice — policitemie cu hematocritul $\geqslant 50\%$, iar hemoglobina $\geqslant 16$ g% și limitarea capacității de efort datorită hipoxiei care se îmbunătățește după oxigenoterapie și 4) bolnavii cu bronhopneumopatii obstructive cronice severe, demonstrate prin explorări funcționale și care nu pot fi corectate prin măsurile mai sus menționate, inclusiv bronhodilatatoare (29, 34). Cazurile la care oxigenoterapia dublează capacitatea de efort face posibilă reluarea activității profesionale.

Folosirea oxigenului cronic la acești bolnavi a fost privită mult timp cu reticență datorită: 1) eventualelor acțiuni toxice a O_2 asupra plămînului și 2) temeri că suprimarea stimulilor reprezentați de hipoxie ar putea fi urmată de hipoventilație cu retenție de CO_2 și acidoză respiratorie. În ceea ce privește acțiunile toxice ale oxigenului s-a demonstrat că acestea nu apar decît atunci cînd bolnavul respiră într-o atmosferă care conține peste 50% O_2, ori în terapia cronică cu O_2 se folosesc doze de 1—3 l/minut, care pot realiza concentrații de pînă la 30%.

Totodată s-a demonstrat că pericolul hipercapniei a fost exagerat în aceste cazuri datorită faptului că în concentrațiile menționate oxigenul reușește să crească PaO_2 pînă la 45—55 mmHg realizînd astfel o importantă creștere a SaO_2, ori stimulul hipoxic asupra centrilor respiratori pare activ pînă la PaO_2 60 mmHg, care obișnuit nu este depășit.

Pe de altă parte în aceste cazuri în faza „stabilă" chiar dacă ar apărea o ușoară creștere a $PaCO_2$, aceasta este urmată de reținere corespunzătoare de bicarbonați încît nu există riscul acidozei, ori este știut că pH-ul sanguin are o importanță cu mult mai mare decît nivelul $PaCO_2$. Aceasta o dovedește faptul că unii bolnavi aflați în fază stabilă tolerează o PaO_2 de 70—90 mmHg sub oxigenoterapie. După unii autori (25) o atare hipercapnie ar avea chiar un efect favorabil în sensul că ar asigura la o aceeași ventilație eliminarea unui volum mai mare de CO_2, asemănător eliminării ureei în insuficiența renală cronică. Sînt periculoase însă hipercapniile acute și stările de instabilitate a $PaCO_2$. Oricum este necesar ca oxigenoterapia să fie făcută cîteva săptămîni sub supraveghere medicală.

Folosind fie canula nazală, fie masca Venturi cu un debit de oxigen de 1—3 l/minut, 18—24 de ore pe zi timp de 3—6 săptămîni se poate obține micșorarea presiunii în artera pulmonară, dacă n-au apărut deja modificări structurale (46), reducerea policitemiei, îmbunătățirea sau dispariția semnelor clinice și electrocardiografice de hipertrofie ventriculară și auriculară dreaptă, dispariția semnelor de insuficiență a inimii drepte încît uneori nu mai sînt necesare diureticele, îmbunătățirea electroencefalogramei și a stării neuropsihice și creșterea capacității de efort în așa fel, încît adesea bolnavul își poate relua activitatea profesională. Ulterior se încearcă reducerea progresivă a numărului de ore de oxigenoterapie și în majoritatea cazurilor se ajunge la situații în care sînt suficiente 8 ore pe zi, respectiv numai în cursul nopții. Grație progreselor tehnice realizate, butelii cu O_2 lichid sau folosirea extractoarelor de O_2 din atmosferă, această terapie devine posibilă la un număr progresiv crescînd de bolnavi. Desfășurarea unui asemenea program, educarea bolnavilor poate fi realizată cu cheltuieli minime în spitalele de zi, economicos organizate în acest scop (27).

Asocierea și a bronhodilatatoarelor este utilă la bolnavii cu manifestări de bronhospasm, la care testările spirografice au demonstrat eficiența. Bronhodilatatoarele pot ameliora raportul ventilație/perfuzie și reduce asincronismul ventilator, cu consecințe favorabile asupra schimburilor gazoase.

În ceea ce privește utilitatea corticoizilor, rezultatele sînt discutabile (3). Ei pot fi eventual folosiți în cazurile în care se face dovada prezenței proceselor bronhospastice și a eozinofiliei. În asemenea cazuri, după mai multe săptămîni de tratament s-a putut constata o oarecare îmbunătățire a gazelor sanguine și capacității de difuziune a CO_2, fără modificarea volumelor sau complianței plămînului (3, 29).

Adesea la vîrstnici, emfizemului i se poate adăuga o insuficiență a inimii stîngi, care datorită stării pulmonare duce la creșterea travaliului mușchilor respiratori. Corectarea acesteia poate fi urmată prin îmbunătățirea remarcabilă a funcțiilor pulmonare (29).

Insuficiența respiratorie acută este determinată în majoritatea cazurilor de infecții bronhopulmonare sau datorită uneia din complicațiile deja menționate. În aceste cazuri hipoxemiei care devine foarte severă i se adaugă o retenție rapidă de CO_2 care depășește posibilitățile de compensare și apare acidoza. În aceste cazuri este necesară internarea bolnavului într-o secție de terapie intensivă.

Recuperarea. Programul de recuperare și reîncadrare în muncă se suprapune cu cel prezentat la cap. Bronhopneumopatia cronică obstructivă.

În condiții de ambulator, concomitent cu fizioterapia respiratorie se începe programul de antrenare progresivă la efort a bolnavului. Poate fi folosită bicicleta ergometrică, covorul rulant sau alt tip de efort adaptat bolnavului și care poate fi dozat. După experiența unor autori rezultate mai bune ar putea fi obținute prin antrenament în piscină unde temperatura apei de 32°C și saturația higrometrică a aerului asigură o mai bună drenare a bronhiilor (38). Din motive de ordin psihologic, se începe cu un efort minim, pe care bolnavul îl execută fără dificultate, de ex. 20 wați/minut la bicicleta ergometrică și se crește progresiv cu cîte 10 wați urmărindu-se eventual cu ajutorul unui oximetru la ureche gradul de saturație cu oxigen a hemoglobinei. La începutul programului de recuperare este necesară uneori dublarea debitului de oxigen/minut, metodă care îmbunătățește capacitatea de efort a bolnavilor.

Consecutiv unor programe de antrenament adaptate fiecărui bolnav se pot obține efecte psihologice cu senzația de bine și încredere în sine, dispariția anxietății față de efort și posibilitatea reluării activității profesionale, modificarea atitudinii față de anturaj și echipa de recuperare. Fiziologic se pot obține uneori creșteri semnificative a VEMS-ului, a capacității de transfer, a consumului de O_2, creșterea semnificativă a efortului suportat, realizarea aceluiași efort cu o frecvență cardiacă mai mică și tensiune arterială mai joasă, ceea ce are drept consecință scăderea consumului de O_2 de către inimă. Produsul TAX frecvență se îmbunătățește progresiv, lună de lună pînă la un an de zile.

Trebuie subliniat faptul că nu s-a găsit o relație între rezultatele spiro- și/sau gazometrice și toleranța la efort. Aceasta trebuie evaluată direct pentru a fi apreciată corect. Rezultatele cele mai bune sînt obținute la bolnavii la care intervine factorul bronhospastic. La aceștia VEMS-ul crește cu 20—30% după simpaticomimetice, iar sindromul de hiperinflație nu este deosebit de sever. Rezultatele cele mai slabe sînt obținute la bolnavii cu distensie importantă a plămînului, prezența de imagini buloase pe radiografie, hipoxemie cronică care se accentuează la efort sau cu existența în antecedente a unor episoade de insuficiență cardiacă dreaptă.

Consecutiv acestor programe se poate obține reducerea la minim a tratamentului medicamentos de întreținere, rărirea complicațiilor cardiorespiratorii, rărirea spitalizărilor, uneori nefiind indispensabile chiar în perioadele de insuficiență respiratorie secundară suprainfecțiilor. Un important număr de bolnavi își pot relua activitatea profesională obișnuită, alteori este necesară schimbarea programului de lucru sau chiar schimbarea locului de muncă și recalificarea profesională.

Forme mai rare de emfizem care se întîlnesc:

Emfizemul senil este reprezentat propriu-zis de procese atrofice, de involuție, normale în procesele de îmbătrînire, care duc la o lărgire a alveolelor și canalelor alveolare, neînsoțită însă de reducerea vaselor sanguine și capilarelor. O dată cu vîrsta se produce o scădere progresivă a VEMS-ului, mai importantă la fumători față de nefumători. Capacitatea reziduală funcțională, precum și volumul rezidual se măresc progresiv, complianța pulmonară crește. Obișnuit nu provoacă simptome subiective și nu se însoțește de bronșită. Trebuie subliniat faptul că ritmul de dezvoltare a acestui tip de emfizem este mai rapid la fumători.

Emfizemul paraseptal — denumit astfel deoarece modificările se găsesc îndeosebi în imediata vecinătate a țesutului conjunctiv septal, cu precădere la unghiul anterior al lobului superior sau mijlociu, respectiv lingula, în porțiunea din plămîn din unghiul costodiafragmatic, în jurul bronhiilor mari și al vaselor. El s-ar datora unor procese atrofice, leziunile fiind prezente mai ales în teritoriile în care se găsește mai puțin țesut elastic de susținere. Reprezintă mai ales o entitate anatomică decît clinică.

Emfizemul bulos. În cadrul Simpozionului Ciba din 1959, bula a fost definită ca o cavitate parenchimatoasă cu diametrul peste 1 cm. Bulele, una sau mai multe pot apărea izolat într-un plămîn sănătos, probabil juxtacicatriceal sau însoțesc un alt tip de emfizem difuz, fie el paracicatriceal, centrolubular, dar mai ales panlobular (16). Este întîlnit mai mult la bărbați de vîrstă medie.

Bulele pot fi situate subpleural, sau intraparenchimatos, mai frecvent în segmentele apicale ale lobului superior și inferior, de partea dreaptă, dar pot exista și bule solitare bazale. Cele subpleurale, cel mai adesea unice, poartă în ele riscul pneumotoraxului, suprainfecțiilor sau hemoragiilor (25). Cele intraparenchimatoase, cel mai adesea multiple, însoțesc emfizemul sever (25). Consecințele fiziopatologice ale acestora sînt variabile, în funcție de 1) localizare, 2) dimensiuni, 3) număr, 4) repercusiuni asupra parenchimului pulmonar învecinat inimii și celorlalte organe din mediastin. Bulele ce depășesc 5 cm diametru pot afecta proprietățile elastice ale plămînului din jur diminuînd și mai mult retracția elastică a unui plămîn emfizematos. Bulele mari pot produce compresiuni asupra parenchimului pulmonar și căilor aeriene, mai ales în respirația forțată, favorizînd închiderea căilor aeriene. Uneori ele pot produce deplasarea inimii și mediastinului, mai ales în timpul expirului, cu grave consecințe asupra circulației de întoarcere (16).

În ceea ce privește participarea bulei la schimburile gazoase cel mai adesea aceasta nu este nici ventilată și nici perfuzată, reprezentînd doar o leziune care ocupă spațiu (47). În rare cazuri poate fi ventilată, dar nefiind perfuzată realizează un efect de spațiu mort; presiunea din interiorul bulei este superioară celei din plămînul ventilat normal. Prin compresiunea asupra parenchimului din jur și în măsura în care efectul se exercită asupra căilor aeriene sau vaselor sanguine bulele pot produce în aceste teritorii tulburări a raportului ventilație/perfuzie, realizînd un efect de șunt.

Diagnosticul pozitiv se precizează prin examenul radiologic care pune în evidență un teritoriu limitat cu transparență crescută și desen pulmonar mult redus, uneori traversat de linii subțiri, corespunzînd unor vase, bronhii sau septuri interlobare restante. Aceste spații lipsite de structură pot fi mărginite de septuri îngroșate sau de atelectazii marginale lineare.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut, cu atenție, cu pneumotoraxul, deoarece puncția unei bule de emfizem interpretată greșit ca un pneumotorax poate avea urmări grave. Mai dificilă este diferențierea de chisturi pulmonare congenitale, care sînt întîlnite mai frecvent la tineri și prezintă variații de mărime respiratorii.

Unele detalii diagnostice în plus se pot obține prin bronhografii, pneumoangiografie, scintigrafie și computertomografie.

Tratamentul este de obicei chirurgical, urmat de protecție antibiotică activă, drenaj suficient cel puțin o săptămînă și supraveghere de mai multe săptămîni (45).

Emfizemul focal reprezintă o entitate specifică care însoțește o pneumoconioză, obișnuit prin praf de cărbune. Se caracterizează printr-o dilatație a bronhiolelor respiratorii și acumularea de praf de cărbune în lumenul acestora, însoțită de o reacție conjunctivă în jurul bronhiolelor.

Emfizemul lobar infantil este reprezentat de o distensie aparent obstructivă a unui lob, însoțită de dispnee severă necesitînd intervenție chirurgicală. Cel mai frecvent este interesat lobul superior stîng în întregime, sau un segment al acestuia. În privința patogenezei, s-a emis ipoteza existenței unei atrezii a inelelor cartilaginoase a bronhiilor, provocînd obstrucție prin mecanism de valvă. Alteori obstrucția poate fi de origine inflamatorie, datorită acumulării de mucus sau unei membrane mucoase cu acțiune de supapă. Alteori s-au găsit modificări ale țesutului colagen în pereții alveolari fără modificări bronșice.

Clinic, hiperinflația lobului respectiv poate produce fenomene severe, datorită compresiunii pe structurile din jur — plămîn, mediastin, inimă, diafragm.

Emfizemul unilateral a unui plămîn sau unui lob datorit unei bronhiolite sau bronșite localizate (sindrom MacLeod)

Morfopatologie. Teritoriul afectat scos din torace nu se golește de aer ca restul plămînului și nu prezintă pete de cărbune, deoarece praful de cărbune nu se depune în alveolele aerate prin ventilație colaterală. Microscopic este vorba de un emfizem de tip panlobular. Se găsesc obstrucții a căilor aeriene de diferite mărimi. În zone de bronșită și bronhiolită, legate probabil de afecțiuni virotice sau tuberculoase din copilărie. Artera pulmonară este adesea de dimensiuni mai mari decît era de așteptat după imaginea obținută la angiografie, ceea ce face plauzibilă intervenția unui factor funcțional.

Tulburări funcționale; sînt prezente semne de obstrucție a căilor aeriene și creșterea volumului rezidual în zona respectivă, iar fixarea de O_2 este mai scăzută. Studiul cu ajutorul gazelor radioactive arată existența tulburărilor de ventilație sau/și irigație în plămînul afectat.

Clinic mulți bolnavi nu prezintă nici o suferință, iar cu ocazia unui examen radiologic se constată o hipertransparență a unui lob sau plămîn întreg, anterior normal. Poate apărea după o rujeolă, tbc, sau altă formă de bronhiolită, iar la persoanele în vîrstă se poate constata o bronșită cronică, sau bronșiectazie localizată.

La examenul radiologic se constată hipertransparență unilaterală cu micșorarea umbrei vaselor sanguine, atît pe aria pulmonară, cît și în hil. Mediastinul poate fi deplasat către partea afectată. Sînt necesare examenul radiologic în dinamică, angiografia și bronhografia.

Diagnosticul diferențial intră în discuție în legătură cu paralizii cu atrofii sau absența congenitală a mușchilor pectorali, mastectomii. Emfizemul compensator poate fi îndepărtat, datorită faptului că acesta apare în prezența unui lob colabat, iar vasele în lobul sau plămînul cu emfizem compensator pot fi urmărite pînă la periferie.

Bolnavii prezintă risc crescut pentru pneumonii. Dacă lobul sau plămînul respectiv suferă infecții repetate, pot lua naștere bronșiectazii care impun rezecția acestuia.

BIBLIOGRAFIE

1. **Barnet T. B., Gottovi D., Johnson A. M.** — Protease inhibitors in chronic obstructive pulmonary disease, Amer. Rev. resp. Dis., 1975, **111**, 5, 587—593.
2. **Bates D. V.** — Air polluants and the human lung, Amer. Rev. resp. Dis., 1972, 105, 1, 1—14.
3. **Beerel F. R., Vance J. W.** — Prednisone treatment for stable pulmonary emphysema, Amer. Rev. resp. Dis., 1971, **104**, 2, 159—165.

4. **Boushy F. S., Thompson H. K., North L. B., Beale A. R., Snow T. R.** — Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease, Amer. Rev. resp. Dis., 1973, **108**, 5, 1 131—1 319.

5. **Bruckner I., Anastasatu C.** — Pneumologie, Ed. medicală, București, 1965.

6. **Burrell R., Flaherty D. K., DeNae O.B., Abraham J. L., Gelderman A. H.** — The effect of lung antibody on normal lung structure an function, Amer. Rev. resp. Dis., 1974, **109**, 1, 73—81.

7. **Cate Ch. C., Burell R.** — Lung antigen induced cell-mediated immune injury in chronic respiratory disease, Amer. Rev. resp. Dis., 1974, **109**, 1, 114—123.

8. **Cumming G., Semple St. J.** — Disorders of the respiratory system. Blackwell Scientific Publication Ltd, Oxford, London, Edinburg, Melbourne, 1980.

9. **Cummings S. Tg., Godfrey A. E. Burrows R.** — Personality and social class factors associated with occupationel disability in patients with chronic obstructive long disease, Amer. Rev. resp. Dis., 1969, **99**, 6, 872—78.

10. **Diener C. F., Burrows B.** — Futher observations on the coure and prognosis of chronic obstructive lung disease, Amer. Rev. resp. Dis., 1975, **111**, 6, 719—724.

11. **Duțu St.** — Sindromul de obstrucție a căilor aeriene, Ed. medicală, București, 1977.

12. **Eisebe J. H., Goldstein E., Martucci R. W., Eagle C.** — The influence of acute respiratory acidosis on the pulmonary defense mechanisme in rats, Amer. Rev. resp. Dis., 1973, **108**, 2, 218—225.

13. **Enescu I., Bădărău Gh., Tacu V., Diaconescu M., Trosc P., Triandaf I., Zonenreich O., Boiangeanu A., Friedman G.** — Modificările circulației sanguine pulmonare și ale inimii consecutive tulburărilor în schimburile gazoase la bolnavii cu emfizem pulmonar. Studii și cercetări științifice, Medicina, 1958, IX, 2, 165—174.

14. **Enescu I., Bădărău Gh., Tacu V., Triandaf I.** — Influența respirației de oxigen asupra hipertensiunii arteriale pulmonare la bolnavii cu emifzem pulmonar. Studii și cercetări științifice, Medicina, 1961, 2, 233—240.

15. **Eskenasy Alex.** — Pneumopatiile cronice, Ed. Acad. R.S.R. București, 1981.

16. **Even P., Sors H., Safran D., Reynaud P., Venet A., Delesse B.** — Hemodynamique des bulles d'emphysème. Un nouveau syndrome. La tamponade cardiaque emphysémateuse, Rev. franç. mal. resp., 1980, **8**, 117—120.

17. **Gottlieb L. S., Balchum O. J.** — Course of chronic obstructive pulmonary disease following first onset of respiratory failure, Chest, 1973, **63**, 5—8.

18. **Higgins T. T.** — Critical review of respiratory therapy: epidemiologic considerations, Amer. Rev. resp. Dis., 1974, **110**, 6, 16—19.

19. **Holford F. D., Mithoeffer J. C.** — Cardiac arrhytmies in hospitalised patients with chronic obstructive pulmonary disease, Amer. Rev. resp. Dis., 1973, **108**, 4, 879—885.

20. **Ingram R. H. jr., Miller R. B., Tate L. A.** — Acide-base response to acute carbon dioxide changes in chronic obstructive pulmonary disease, Amer. Rev. resp. Dis., 1973, **108**, 2, 225—231.

21. **Janoff A., Sloan B., Weinbaum G., Damiano V., Sandhaus R. A., Elias J., Kimbel P.** — Experimental emphysema induced with purified human neutrophil elastase: tissue localisation on the instilled protease, Amer. Rev. resp. Dis., 1977, **115**, 3, 461—479.

22. **Johanson W. G., Reynolds R. C., Scott T. C., Pierce A. K.** — Connective tissue damage in emphysema. An electron microscopic study of papain-induced emphysema in rats, Amer. Rev. resp. Dis., 1973, **107**, 4, 589—595.

23. **Klayton R., Fallot R., Cohen A. B.** — Determinants of chronic obstructive pulmonary disease in patients with intermediate levels of alfa 1 antitrypsin, Amer. Rev. resp. Dis., 1975, **112**, 1, 65—69.

24. **Kueppers F., Black L. F.** — Antitrypsin and its deficiency, Amer. Rev. resp. Dis., 1974, **110**, 2, 176—195.

25. **Lange F., Bignon J.** — Classification morphologique des emphysème bulleux chirurgicaux de l'adulte. Apport de la microscopie electronique, Rev. franç. mal. resp., 1980, **8**, 2, 99—107.

26. **Levine E. A., Senior R. M., Butler J. V.** — The elastase activity of alveolar macrophages: measurements using synthetic substrates and elastin, Amer. Rev. resp. Dis., 1976, **113**, 1, 25—30.

5.

ASTMUL BRONŞIC

Definiţie. O definiţie complet satisfăcătoare a astmului bronşic nu există încă. El poate fi caracterizat ca o obstrucţie generalizată a căilor aeriene, cu etiologie multiplă, foarte variată, ca durată şi intensitate, care apare la persoane cu o hiperreactivitate bronşică la o multitudine de stimuli, se manifestă clinic prin accese paroxistice de dispnee cu wheezing (respiraţie şuierătoare) şi tuse şi este reversibil spontan sau prin tratament. O asemenea definiţie include principalele elemente fiziopatologice ale astmului: hiperreactivitatea bronşică, obstrucţia căilor respiratorii, marea ei variabilitate, reversibilitatea sa şi expresia ei clinică, accesul de astm. O dificultate clinică de încadrare rezultă din prezenţa concomitentă la unii bolnavi a unor criterii definitorii pentru astm (obstrucţie reversibilă a căilor aeriene) şi a altora, caracteristice pentru o bronşită cronică (tuse cu expectoraţie). În asemenea situaţii, este mai corect ca termenilor de bronşită astmatiformă, bronşită astmatică sau astm bronşitic folosiţi uneori, să li se prefere diagnosticul de astm cu bronşită cronică sau inversul (în raport cu precesiunea în timp a uneia din cele două boli).

Numele bolii provine de la cuvîntul αστμα (greutate în respiraţie) folosit de Homer (Iliada, c. XV, v. 10) şi adoptat ulterior de medici care l-au folosit, fără a-i determina mai precis semnificaţia (Hippocrate, Areteu, Galien). Maimonides (sec. 12) crede că „astmul este o boală cu multe aspecte etiologice“ şi că „nu poate fi tratat fără cunoaşterea constituţiei bolnavului ca un întreg“, afirmaţie care îşi păstrează şi astăzi justeţea.

Astmul bronşic spontan este rar întîlnit la mamifere subumane, dar o bronhoconstricţie indusă alergenic poate fi provocată la maimuţe şi cîini, care au dezvoltat o sensibilitate imună la paraziţi (ex. ascaris).

Incidenţă, epidemiologie, relaţii cu sexul şi vîrsta. Cum astmul are numai rareori un debut clar, studiile asupra incidenţei sale se referă mai ales la episoadele acute, iar cercetările epidemiologice au vizat, în special, estimarea prevalenţei sale într-o populaţie reprezentativă. Se apreciază că aproximativ 1% din populaţie suferă sau a suferit de astm. Copiii şi bărbaţii adulţi par să fie mai des afectaţi (circa 11% copii şi 5% bărbaţi). Dificultăţile actuale în definirea astmului şi faptul că astmul se deosebeşte uneori greu de bronşita cronică, afectează acurateţea cu care este estimată prevalenţa sa, iar compararea rezultatelor diferite se vădeşte destul de dificilă.

În tabelul I este redată prevalenţa astmului la adolescenţi şi adulţi şi raportul frecvenţei între sexe.

Tabelul I

Prevalenţa astmului bronşic la adolescenţi şi adulţi

Populaţie studiată	Vîrsta	Raport M : F	Prevalenţa	Autori
1620 Finlanda vest rural	40—64	1 : 3,2	1,1	Huhti 1965
2167 Gothenburg (randomizare)	16—64	1 : 2,5	2,0	Juhlen, Wilhelmsen 1967
5287 Finlanda vest	10+	1 : 1,3	1,4	Blanko 1970
3696 Londra (practică generală)	12+siguri	1,2 : 1	3,8	Gregg 1971
	siguri+ posibili	1,1 : 1	5,4	
5290 Tecumseh Michigan	15+siguri	1,0 : 1	4,1	
	siguri+ posibili	1,0 : 1	9,2	Broder şi col. — 1962
7330 Iowa	20+	1,4 : 1	9,9	Smith, Krowler 1965
37000 St. Unite (randomizare)	5+		3,0	Helth Res. Adm. 1970
1398 Tatnesi districte rurale (India)	10—29		1,0	Viswanathan şi col. 1965
	30—49		4,5	
	50+		5,5	
România	20+		0,5—1,9	I. Gr. Popescu şi col. 1974

Diferenţele mari de prevalenţă în populaţiile studiate (1,0—9,9) ţin în parte şi de metodologia de lucru. Astfel în subgrupe de populaţii selectate după anumite criterii (vîrstă, spitalizare) prevalenţa astmului poate varia între 0,4—10%.

Dacă la copii, prevalenţa este mai crescută la băieţi faţă de fete (1,5 : 1—1,3 : 1), la adulţi prevalenţa pe sexe pare a fi egală. În tabelul II este prezentat un alt aspect statistic, care se referă la bolnavii de astm spitalizaţi în spitalele din ţara noastră în 1979.

Prevalenţa astmului la atopici şi neatopici nu pare a fi diferită; este însă aproape sigur că prevalenţa asocierilor astm bronşic — febră de fîn şi astm bronşic — eczemă atopică infantilă, este mai mare la atopici decît la neatopici.

Relaţia dintre prevalenţa astmului şi alergenii de mediu (Dermatophagoides pteronyssinus, polen de Parietaria sau de Ambrosia) este dovedită, după cum este întrevăzută şi o relaţie cu factorii de mediu (meteorologici), dintre care răcirea bruscă a temperaturii ar avea o importanţă deosebită.

În ţara noastră, ca şi în alte ţări, au fost făcute încercări de alcătuire a unei hărţi a incidenţei şi a prevalenţei astmului, din care rezultă că

Tabelul II

Bolnavi de astm internați și ieșiți din spitalele din România în 1979

Total bolnavi		27 571	100%
Din care:			
Sex	Masculin	14 696	53,3
	Feminin	12 875	46,7
Domiciliul	Urban	14 036	50,9
	Rural	13 535	49,1
Grupe de vîrstă	0— 1 an	910	3,3
	1— 4 ani	2 450	8,9
	5—14 ani	1 899	4,9
	15—24 ani	1 003	3,6
	25—34 ani	2 031	7,4
	35—44 ani	3 962	14,4
	45—54 ani	6 741	24,4
	55—64 ani	4 700	17,0
	65—74 ani	3 088	11,2
	peste 75 ani	787	2,9
Număr de zile de spitalizare		365 562 zile	
Durata medie de spitalizare		13,3 zile	

incidența astmului în R.S.R. este medie în comparație cu datele din literatură (24).

Factorii care intră în discuție în dezvoltarea astmului bronșic:

Vîrsta. Deși astmul poate apărea la orice vîrstă, frecvența sa începe să crească înainte de 5 ani, la o treime din copiii astmatici debutul situîndu-se sub 2 ani, și rămîne constantă după vîrsta de 10 ani. În medie, în 80% din cazuri astmul apare înainte de 40 de ani. 74% din astmaticii la care boala a debutat înainte de 15 ani, sînt atopici, pe cînd numai 32% din astmaticii cu debut după 45 de ani sînt atopici (29).

Sexul. Incidența astmului este pînă aproape de pubertate mai mare la băieți decît la fete; proporția variază între 2 : 1 și 3 : 1. Astmul este adesea mai sever la băieți decît la fete (65% față de 45%) și are tendință să persiste mai des după vîrsta de 10 ani (70% față de 30%). După pubertate prevalența la băieți dispare și frecvența astmului crește la femei.

Genetica. O predispoziție familială a fost găsită în toate statisticile care au urmărit acest factor. În familiile de astmatici incidența astmului este evident mai crescută decît la martori. Unele studii consideră că astmul este determinat genetic și că ar putea fi moștenit printr-o singură genă autosomală dominantă cu penetrație redusă, deși un tip de moștenire multifactorală pare mai probabil (18). Studiile făcut pe gemeni conchid că astmul are prevalență mai mare la monozigoți (19%) decît la dizigoți (4%), dar sugerează mai curînd că factorii ereditari determină predispoziția pentru astm și că factorii de mediu sînt răspunzători pentru inițierea sa.

Examinarea frecvenței antigenilor HL-A în astm a arătat că o specificație HL-A A_3 poate fi întîlnită la un grup de femei care fac un astm cu debut tardiv (cu IgE scăzute şi cu incidenţă scăzută a testelor cutanate pozitive şi a antecedentelor familiale astmatice. În astmul cu debut precoce se găseşte o specificitate crescută HL-A B35 care scade ca frecvenţă cu creşterea vîrstei.

Mediul ambiant. Astmul este mai puţin frecvent în zonele tropicale şi în ţările subdezvoltate decît în zonele temperate şi în ţările industrializate, în care paleta de alergeni şi iritanţi bronşici şi concentraţia lor în aer şi în mediul de muncă este mai mare.

Clasificare. Împărţirea astmului de către Rackemann (1940) în astm extrinsec şi astm intrinsec a permis o înţelegere mai bună a patogeniei şi tratamentului bolii.

Astmul extrinsec sau exogen alergic implică o bronhoconstricţie care are la bază o reacţie alergică bine caracterizată imunologic, cu un antigen faţă de care bolnavul este sensibilizat specific, prezent în mediul său ambiant (exogen).

Astmul intrinsec nu are o etiologie bine definită şi nici un mecanism patogenic specific, cunoscut; el este atribuit unui factor cauzal din organism (endogen). Termenul de „intrinsec“ este folosit mai mult pentru un diagnostic de excludere, la bolnavi al căror astm nu este extrinsec şi ale căror decese sînt asociate primare cu un factor infecţios sau iritativ nespecific. Această formă a mai primit şi alte denumiri: astm endogen, astm criptogenetic, astm infecţios. Cum cei doi termeni de mai sus nu pot caracteriza pe toţi astmaticii, în ultimul timp se foloseşte şi termenul de *astm mixt* pentru numeroşi bolnavi, la care alături de factori declanşanţi exogeni participă la provocarea accesului şi la întreţinerea astmului şi probleme de etiologie şi rol mai puţin precis. Într-un studiu al Academiei americane de alergie aproape 80% din 251 de astmatici au fost diagnosticaţi ca de tip „mixt“ (29).

Etiologie. O clasificare etiologică a astmului deşi nu total satisfăcătoare, distinge următoarele forme:

Astm exogen alergic (extrinsec)

Astm nealergic {
  Astm endogen sau infecţios (intrinsec)
  Astm iritativ fizic sau chimic
  Astm provocat de efort (exercise-induced asthma)
  Alte forme de astm cu geneză neprecizată

Principalii factori etiologici ai astmului sînt: *alergia, infecţia şi iritaţia* căilor respiratorii.

Rolul *alergenilor* este sigur şi dovedit, dar numai pentru un număr limitat de cazuri, care nu depăşesc 30—40% din totalitatea bolnavilor astmatici. Cum numărul şi varietatea lor este aproape nelimitată, vor fi prezentaţi cei mai importanţi ca frecvenţă:

Praful de casă este un amestec heterogen care conţine 40—60% componente organice şi 50—60% componente anorganice (cuarţ, var).

Alergenii din praful de casă sînt vegetali (polenuri, fungi, bumbac, kapok, ierburi, resturi alimentare); animali: descuamări epidermice de om şi animale (peri, lînă, pene), componente de insecte şi de acarieni; ultimii *(Dermatophagoides pteronyssinus* şi *D. farinae)* reprezintă antigenii majori ai prafului de casă; materiale sintetice:

mijloace conservante, coloranţi, medicamente cosmetice, detergenţi etc.

Alergia la praful de casă şi la *D. pteronyssinus* este cea mai frecventă cauză a astmului alergic atopic (18,4%, respectiv 14%). În aproximativ 60% din cazurile cu alergie la praf de casă, sensibilizarea se datorește unor componente de acarieni (37).

Polenul este frecvent incriminat în alergiile căilor respiratorii. Polenurile cele mai alergogenice sînt cele de Ambrosia, Parietaria, Artemisia, poacee (graminee sălbatice).

Fungii atmosferici sînt alergeni ubicuitari şi au ca reprezentanţi mai răspîndiţi Alternaria, Hormoduncluri, Penicillium, Parietasia, moniliacee, levuri, Fusarium, Aspergillus. Exploatarea industrială a mucegaiurilor umane în continuă dezvoltare face să apară şi probleme de alergie profesională şi de creşterea frecvenţei fungilor chiar şi în interiorul locuinţelor.

Alergeni de origine animală: descuamări de epidermă de om şi animale, peri, pene, lînă, insecte şi vegetale: bumbac, kapok, ricin, sînt adeseori factorul cauzal unic sau asociat în numeroase cazuri de astm.

Alergeni profesionali. Industrializarea actuală este sursa unei poluări cu pulberi propriu-zise sau reziduuri de combustie incomplete prezente în diferite locuri de muncă, unele fiind iritante nespecifice, altele cu potenţe alergenice care pot fi cauze de astm profesional.

Pe lîngă alergenii menţionaţi şi introduşi prin inhalare, un rol mai redus îl au şi alergeni ingestanţi: alimente, medicamente (analgetice), tartazină şi injectabili (ACTH, Penicilină).

În general alergenii sînt antigeni slabi, inofensivi pentru majoritatea populaţiei şi activi numai la subiecţii atopici.

Infecţia bronşică trebuie considerată atît ca factor etiologic cît şi ca factor de întreţinere şi agravare a astmului.

Căile respiratorii sînt vulnerabile la infecţie pentru un mare număr de microorganisme introduse în timpul respiraţiei: virusuri, bacterii, organisme de tipul mycoplasma, chlamydia, fungi etc. Se presupune că unele virusuri pot avea rol în etiologia astmului; sînt incriminate: Picornavirusuri (rino- şi enterovirusuri), Mixovirusuri (Influenza A, B, C), Paramixovirusuri (Parainfluenza 1, 2, 3, virus sinciţial respirator) şi Adenovirusuri. Dacă observaţii clinice privind debutul unui astm şi mai frecvent agravări ale unui astm, după viroze ale căilor respiratorii, sînt binecunoscute, datele cu privire la apărarea organismului, hiperreactivitatea şi sensibilizarea bronşică în aceste situaţii nu sînt concludente.

Dintre infecţiile bacteriene, cele cu Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus auaeus şi Haemophilus influenzae, par a avea un rol. Ultimul este frecvent izolat din spută la bolnavii cu bronşită cronică şi astm cu infecţie şi persistă mai mult timp în tractul respirator inferior. Rolul său în apariţia astmului deşi discutat nu este clar, cu toate că s-au obţinut teste cutanate pozitive tardive la un mare număr de bolnavi şi a fost incriminat că ar produce o reacţie citoalergică de tip IV.

Coexistenţa unui bronhospasm cu o infecţie bronşică poate apare cînd bronşita cronică este primară şi bronhospasmul secundar, sau cînd infecţia se suprapune unui astm preexistent. Uneori distincţia este greu de

cazuri de astm intrinsec este prezentă o infecție bronșică
spuns alergic la antigeni bacterieni (teste cutanate pozitive), după
în altele, infecția acționează numai ca factor iritant. O alergie in-
asă (cu antigeni bacterieni) poate întreține infecția bronșică, sau
iza fixarea unei adevărate infecții cu același tip de germene. Rolul și
nismul de acțiune al infecției în debutul astmului, în apariția stării
ersensibilitate la subiecții cu predispoziție înnăscută și în menține-
perreactivității bronșice sînt încă neelucidate. Rămîne de reținut
ia clinicianului că infecția bronșică apare ca o cauză obișnuită
episoadele acute de astm. La copilul astmatic, primele accese sînt
de obicei în conjuncție cu o infecție respiratorie, diagnosticul ini-
d adesea de „bronșită astmatică“.

umeroase cazuri debutul astmului este precedat de afecțiuni infla-
ale căilor aeriene: gripă, bronșite acute și cronice, afecțiuni
).

bilitatea unei sensibilizări specifice la bacterii sau la componente
ora în unele cazuri de astm bacterian sau infecțios este susținută
e cutanate pozitive tardiv. Acest tip de astm corespunde tipu-
e reacție de sensibilizare și este rar (circa 5%). Mai frecvent
e astmul infectat în care o infecție se suprapune în cursul evo-
i astm.

infecției bronșice în agravarea astmului sau a bronșitei cu
“ la mulți copii și adulți este binecunoscută, asemenea agravări
nite în 23—43,2% după infecții cu rinovirusuri. În asemenea
discutat și rolul unui deficit de IgA, în lumenul bronșic con-
iunilor mucoasei bronșice din bronșitele cronice care alterează
cțiunii secretorii a IgA_s. Nu este încă precizat dacă pe lîngă
IgA_s care favorizează infecții virale și bacteriene, în cursul
e un bronhospasm, au importanță și alfa-1-antitripsina·sau și
ri ai proteinazelor.

uzie, se poate spune că factorul infecțios joacă probabil un
ția accesului de astm, în principal la subiecții predispuși, cu
itate bronșică; nu se poate susține existența unui astm infec-
doar posibilitatea modificării terenului subiectului prin facto-
.

i iritanți fizici și chimici: praf, fum, gaze inhalate, pre-
în cursul procesului de muncă în industrie, pot provoca
onșice, atribuabile nu atît unei reacții alergice, cît mai de-
eactivității bronșice variabilă de la bolnav la bolnav. Fuma-
alarea de fum de țigară de către nefumător în încăperi în
t) poate declanșa un acces de astm la un astmatic. Deplasări
populație în zone industriale cu poluare mare atmosferică
și sulf, hidrocarburi, ozon) pot favoriza apariția unui astm
terior asimptomatice, dar cu hiperreactivitate bronșică. Așa
Yokohama-Tokio, care nu are însă alte particularități.

ocivă a poluării atmosferice este în funcție și de condițiile
Deși nu există în general o corelație între evoluția unui
ctor meteorologic izolat s-a semnalat că prezența
reci de aer reprezintă un factor de creștere a frecvenței
tm.

făcut. În unele cazuri de astm intrinsec este prezentă o infecție bronșică cu răspuns alergic la antigeni bacterieni (teste cutanate pozitive), după cum în altele, infecția acționează numai ca factor iritant. O alergie infecțioasă (cu antigeni bacterieni) poate întreține infecția bronșică, sau favoriza fixarea unei adevărate infecții cu același tip de germene. Rolul și mecanismul de acțiune al infecției în debutul astmului, în apariția stării de hipersensibilitate la subiecții cu predispoziție înnăscută și în menținerea hiperreactivității bronșice sînt încă neelucidate. Rămîne de reținut impresia clinicianului că infecția bronșică apare ca o cauză obișnuită pentru episoadele acute de astm. La copilul astmatic, primele accese sînt notate de obicei în conjuncție cu o infecție respiratorie, diagnosticul inițial fiind adesea de „bronșită astmatică".

În numeroase cazuri debutul astmului este precedat de afecțiuni inflamatorii ale căilor aeriene: gripă, bronșite acute și cronice, afecțiuni ORL (5).

Posibilitatea unei sensibilizări specifice la bacterii sau la componente ale acestora în unele cazuri de astm bacterian sau infecțios este susținută prin teste cutanate pozitive tardiv. Acest tip de astm corespunde tipului IV de reacție de sensibilizare și este rar (circa 5%). Mai frecvent (82%) este astmul infectat în care o infecție se suprapune în cursul evoluției unui astm.

Rolul infecției bronșice în agravarea astmului sau a bronșitei cu „wheezing" la mulți copii și adulți este binecunoscută, asemenea agravări fiind întîlnite în 23—43,2% după infecții cu rinovirusuri. În asemenea cazuri este discutat și rolul unui deficit de IgA, în lumenul bronșic consecutiv leziunilor mucoasei bronșice din bronșitele cronice care alterează sinteza funcțiunii secretorii a IgA_s. Nu este încă precizat dacă pe lîngă deficitul de IgA_s care favorizează infecții virale și bacteriene, în cursul cărora apare un bronhospasm, au importanță și alfa-1-antitripsina sau și alți inhibitori ai proteinazelor.

În concluzie, se poate spune că factorul infecțios joacă probabil un rol în apariția accesului de astm, în principal la subiecții predispuși, cu hiperreactivitate bronșică; nu se poate susține existența unui astm infecțios pur, ci doar posibilitatea modificării terenului subiectului prin factorul infecțios.

Factori iritanți fizici și chimici: praf, fum, gaze inhalate, prezenți adesea în cursul procesului de muncă în industrie, pot provoca obstrucții bronșice, atribuabile nu atît unei reacții alergice, cît mai degrabă hiperreactivității bronșice variabilă de la bolnav la bolnav. Fumatul pasiv (inhalarea de fum de țigară de către nefumător în încăperi în care s-a fumat) poate declanșa un acces de astm la un astmatic. Deplasări de mase de populație în zone industriale cu poluare mare atmosferică (oxizi de azot și sulf, hidrocarburi, ozon) pot favoriza apariția unui astm la persoane anterior asimptomatice, dar cu hiperreactivitate bronșică. Așa este astmul de Yokohama-Tokio, care nu are însă alte particularități.

Influența nocivă a poluării atmosferice este în funcție și de condițiile meteorologice. Deși nu există în general o corelație între evoluția unui astm și un factor meteorologic izolat s-a semnalat că prezența unor fronturi reci de aer reprezintă un factor de creștere a frecvenței acceselor de astm.

Factorii psihici participă frecvent, așa cum rezultă din numeroase observații clinice (Trousseau, Rees, Rowalsky, Held etc.) (13) la declanșarea acceselor de astm, fie sub influența unor emoții puternice sau prin simpla condiționare, și la întreținerea lor. Traumele psihice posedă o importanță mare atît în copilărie cît și ca factori premergători ai debutului astmului și ai acceselor de astm, cu deosebire la subiecții predispuși constituțional, cu un sistem bronșic hiperreactiv. Un astm pur psihogen trebuie considerat a fi excepțional de rar și numai după un examen care nu descoperă nici una din cauzele obișnuite ale astmului.

Stress-ul psihic are un rol de modulator al pragului de excitabilitate bronșică, susținut și de cercetările lui Tiffeneau care a demonstrat, sub influența unor emoții puternice, o eliberare de acetilcolină la nivel bronșic foarte apropiată de cantitatea eliberată la contactul cu alergenie (1 000—3 000 μg) în timp ce emoțiile slabe au răspuns acetilcolinic similar cu acțiunea unor factori iritanți (200—250 μg). Pe lîngă această acțiune prin neurotransmitteri, emoțiile acționează probabil și prin modificarea mecanismelor de ventilație pulmonară.

Fără să existe un tip de personalitate anumit al bolnavului astmatic, au fost descrisă însă unele particularități ale personalității, prezente frecvent (87%) încă înaintea debutului bolii: sensibilitate crescută, neliniște, trăsături histeroide, agresivități sau reacții astenodepresive (72%). Influența factorului psihic în istoria naturală a bolii și prezența unor trăsături de personalitate a astmaticului întîlnite la bolnavi psiho-somatici a contribuit la încadrarea de către unii a astmului în rîndul bolilor psihosomatice. Evoluția bolii cu caracterul paroxistic și adesea intens al acceselor generează pe de altă parte influențe psihotraumatizante secundare, care își adaugă contribuția la îmbogățirea componentei psihice de întreținere a astmului.

Din cele arătate rezultă că la toți bolnavii cu astm trebuie luat în considerare rolul posibil al factorilor psihici și psihopatici ereditari și dobîndiți, ca și a altor particularități ale dezvoltării psihice: traume psihice în copilărie, situații conflictuale familiale, profesionale etc. Investigația psihologică, uneori psihiatrică, trebuie să facă parte din examenul integral al bolnavului și să cuprindă: istoricul familial, inclusiv relațiile cu părinții și frații, istoricul marital sau sexual, un istoric al profesiei, incluzînd eventuale schimbări de serviciu, reacții semnificative la evenimente importante din viață sau la bolile avute. Se va putea constata uneori că însuși răspunsul imun-alergic poate fi influențat prin emoții, anxietate, sugestie, condiționări.

Efortul. La numeroși astmatici, în particular copii și tineri, un exercițiu fizic de intensitate variabilă poate provoca un bronhospasm, cunoscut sub numele de astm indus prin exercițiu (AIE), cînd apare cu oarecare regularitate și intensitate după efort (fugă, sport). S-a arătat dealtfel că un bronhospasm după un exercițiu fizic apare și la neastmatici, după cum la astmatici el este un stimul potențial de declanșare a unor episoade de obstrucție bronșică acută.

Factorii de risc pentru astm sînt important să fie cunoscuți, deoarece identificarea lor permite selectarea persoanelor cu risc crescut de a face boala, în vederea instaurării unor măsuri de profilaxie.

Deși o evaluare completă a factorilor de risc nu poate fi încă făcută, se poate totuși aprecia că o probabilitate crescută de îmbolnăvire apare în următoarele situații: antecedente familiale și personale alergice, existența unei eczeme endogene, expunerea profesională față de alergeni inhalanți, iritații respiratorii profesionale cronice, punerea în evidență a unei sensibilizări încă mute la un alergen inhalant, prezența de bronhopneumopatii infecțioase cronice, existența de factori psihici (situații conflictuale, traume psihice), a unei nevroze, sau a unor trăsături nevrotice, hiperreactivitate a arborelui bronșic. Persoanele cu polipi nazali au un risc crescut de a face ulterior un astm, unii din ei avînd și o hiperreactivitate bronșică (9). Frecvența asocierii polipilor cu o intoleranță la aspirină și alte analeptice la unii astmatici a condus la descrierea unei forme de astm „la aspirină“ sau „la analgetice“.

Riscul de îmbolnăvire este determinat de două elemente: expunerea la factori nocivi și predispoziția și de echilibrul dinamic dintre ele. Faptul că numărul bolnavilor de astm este relativ mic în raport cu numărul expușilor la noxe respiratorii arată că predispoziția are în astm un rol mai mare. În cazul unei predispoziții importante, chiar noxe slabe pot provoca boala, după cum și invers, o expunere intensă are ca urmare îmbolnăvirea, chiar în cazul unei predispoziții reduse (22).

Patogenie. Bronșiile posedă o bogată inervație vegetativă care, în stare normală, le permite să-și exercite optimal funcțiunile, adaptîndu-le continuu la condițiile din mediul ambiant.

Tonicitatea musculaturii netede a bronșilor (m.n.b.) este menținută de echilibrul dintre tonusul vagal și cel simpatic.

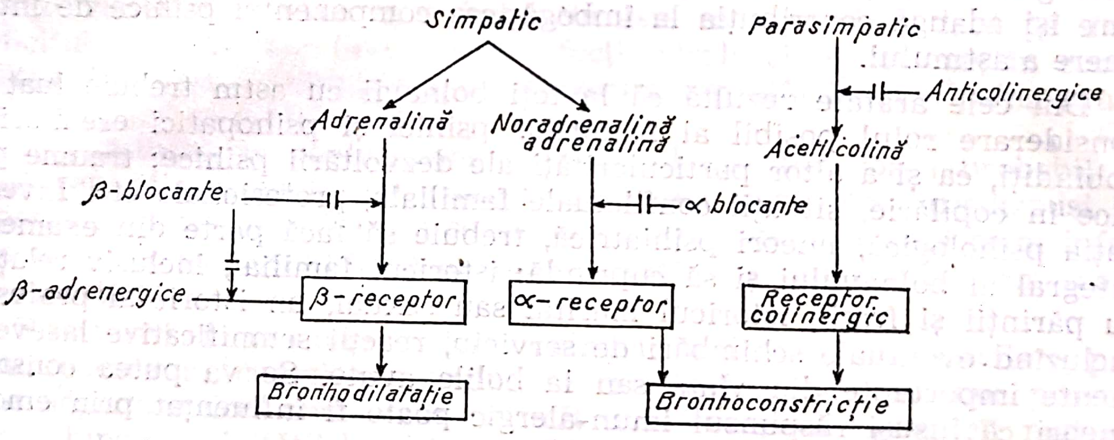


Fig. 5.1. — Reglarea neurovegetativă a motricității bronșice.
(——→ stimulare) (——| |——→ inhibiție).
(modificat după Trendelenburg și Mall) (35)

Pentru m.n.b. se cunosc mai bine cinci categorii de receptori: colinergici, beta- și alfa-adrenergici, histaminergici și triptaminergici, ultimii avînd încă o semnificație funcțională la om nelămurită. Este probabil însă că există receptori specifici și pentru alte substanțe: prostaglandine, SRS-A, Bradikinină, Serotonină. Componente moleculare ale membranei celulare, receptorii transmit în celulele musculare mediatori sau medicamente care acționează bronhoconstrictor sau bronhodilatator (vezi fig. 1).

În bronşii există cel puţin trei categorii de receptori vagali (colinergici): de întindere („stretch“-receptori), de iritaţie şi receptorii „J“ cu funcţie încă neprecizată la om.

Stimularea vagală, ca şi cea directă a receptorilor colinergici, prin acetilcolină sau histamine, provoacă un bronhospasm şi o creştere a secreţiei glandelor mucipare submucoase. Bronhoconstricţia reflexă mediată vagal pare să rezulte din stimularea receptorilor de iritaţie („irritant receptors“) situaţi în mucoasa căilor respiratorii, în special trahee, laringe, bronhiile mari, de către stimuli chimici, sau fizici, cum sînt: praf, fum, aer rece, manevre de respiraţie forţată etc. Mediatorii chimici, cum sînt histamina, SRS-A acţionează direct pe m.n.b. via receptori selectivi (H_1) şi indirect prin reflex bronho-constrictor, via receptori colinergici, la fel ca şi agenţii iritanţi (reflex vago-vagal).

Controlul vagal al tonusului m.n.b. se extinde pînă la nivelul bronhiolelor terminale (cu un diametru de 0,05 mm).

Stimularea receptorilor beta-adrenergici are ca efect o bronhodilatare şi o inhibiţie a secreţiei glandelor mucipare, ei fiind singurii receptori care mijlocesc acţiuni farmacologice cu efect bronhodilatator. Receptorii alfa-adrenergici, mai puţin numeroşi, mediază o acţiune bronho-constrictoare şi o constricţie a vaselor submucoasei.

Dintre catecolaminele endogene, noradrenalina acţionează cu precădere asupra alfa-receptorilor, ispopropil adrenalina (isoproterenol), asupra beta-receptorilor şi adrenalina pe ambele tipuri de receptori adrenergici.

Cît priveşte receptorii histaminergici, stimularea prin histamină a receptorilor H_1 are efect bronho-constrictor şi cea a receptorilor H_2 creşte activitatea secretorie a tractului respirator.

Hiperreactivitatea bronşică primară constituie un fond fiziopatologic comun al tuturor formelor de astm. Ea este o sensibilitate endogenă crescută a sistemului bronhomotor, faţă de histamină, acetilcolină şi alţi diverşi agenţi fizici, chimici, farmacologici, care în căi respiratorii normale nu provoacă nici un răspuns bronhomotor. Frecvenţa sa este apreciată la 15—30% din persoane.

Apariţia unui acces de astm alergic la inhalarea alergenului specific nu depinde numai de cantitatea alergenului inhalat şi de gradul de sensibilizare a bronhiilor bolnavului la alergenul respectiv, ci şi de reactivitatea bronhiilor sale la mediatorii chimici eliberaţi de reacţia alergen-anticorp IgE. Substratul celular principal al hiperreactivităţii bronşice este reprezentat de celulele m.n.b. şi într-o măsură mai redusă, de celulele vaselor mici din mucoasa şi submucoasa căilor aeriene distale.

În producerea acestei hiperreactivităţi ar participa numeroşi factori genetici sau dobîndiţi, de natură humorală, neurală sau celulară: scăderea calibrului bazal al căilor aeriene, modificări morfologice (hipertrofie, hiperplazie) şi funcţionale ale m.n.b., tulburări ale reglării controlului vegetativ bronhomotor, creşterea accesibilităţii stimulului la celulele ţintă (3), prezenţa de mediatori anormali sau acţiune imperfectă a mediatorilor normali. Unele observaţii recente sugerează că hiperreactivitatea bronşică este mediată prin hipersensibilitatea receptorilor de irigaţie ai plămînului.

În astmul prin sensibilizare specifică accesele de astm sînt în relație directă cu reacția alergică, probabil „întărită“ și prin alte mecanisme; un număr de factori „trigger“ pot declanșa accesul chiar și în această situație.

Factorii „trigger“ se împart (12) în două grupe:

— factorii care acționează ca iritanți ai mucoasei bronșice, provocînd direct sau reflex bronhoconstricția: aerul poluat, iritația mecanică prin tuse sau rîs (posibil și hiperventilație) și mai ales infecția bronșică;

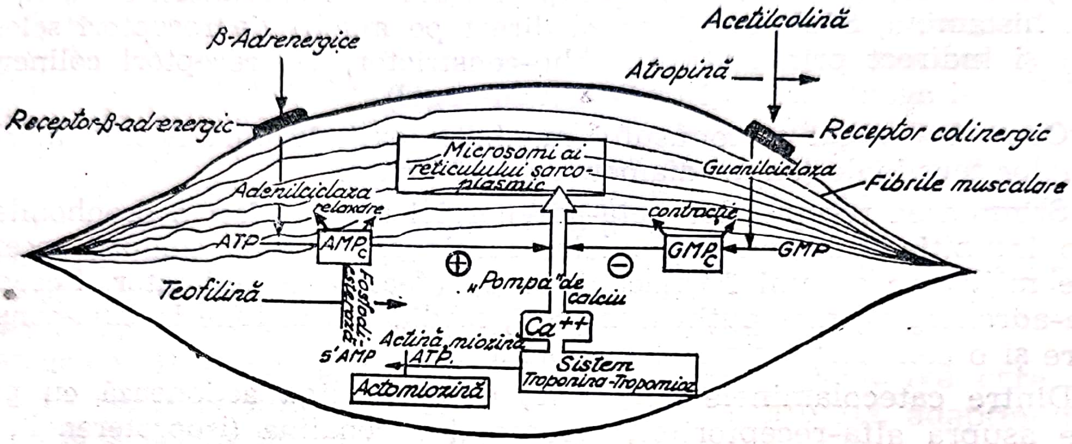

β-Adrenergice
Acetilcolină
Atropină
Receptor-β-adrenergic
Receptor colinergic
Microsomi ai reticulului sarco-plasmic
Guanilciclaza
Fibrile muscalare
Adenilciclaza
relaxare
contracție
ATP
AMPc
GMPc
GMP
⊕
⊖
Teofilină
Fosfodiesterază
„Pompa“ de calciu
Ca++
Actină miozină
5'AMP
ATP
Sistem Troponina-Tropomioz
Actomiozină

Fig. 5.2. — Bazele biochimice și farmacologice ale reglării motricității celulei musculare netede bronșice.

— factori cu acțiune centrală; exemplul cel mai caracteristic este „răspunsul condiționat“.

Mecanismul de epurare mucociliară a bronșiilor, factor important de apărare și eliminare bronșică, este și el perturbat în astm și afectarea sa pare să fie cauza primară a tusei. Transportul mucusului spre gură este redus cu pînă la 54% față de normal. Disfuncția muco-ciliară contribuie direct sau indirect la simptomele bolnavului și necesită un tratament adecvat (beta-adrenergicele și metilxantinele sînt stimulatori ai transportului mucusului bronșic).

Biochimia celulei m.n.b. permite o înțelegere mai bună atît a mecanismului bronhospasmului și bronhospasmolizei cît și a acțiunii unor medicamente eficace în astm (fig. 5.2). Contracția m.n.b. este rezultatul scurtării miofibrilelor, proces consumator de energie, furnizată de ATP, prin care din actină și miozină se formează actomiozină, iar relaxarea m.n.b. se datorește acțiunii unui factor identic cu sistemul troponină-tropomiozină. Acesta nu este activ decît dacă i se sustrag ioni de Ca^{++}, proces realizat prin „pompa“ de calciu intracelulară, care transportă Ca^{++} din miofibrile către microsomii reticulului sarco-plasmatic; ea reprezintă factorul major în procesul de relaxare a m.n.b. și prin intermediul ei își exercită acțiunea toate bronhodilatatoarele. Cuplat cu „pompa“ de calciu, un rol important îl joacă nucleotizii ciclici din celula m.n.b., și îndeosebi AMPc. Acesta ia naștere din ATP sub influența adenilciclazei care are relații strînse cu receptorii beta-adrenergici din membrana celulară și este transformat sub influenţa fosfodiesterazei în AMP-5. O stimulare a receptorilor beta-adrenergici activează adenilciclaza şi prin ea creşte producţia de AMPc, care stimulînd „pompa“ de calciu, provoacă o relaxare a miofibrilelor şi deci a m.n.b. Un efect antagonist de inhibiţie a „pompei“ de calciu şi deci de creştere a tonusului şi contracţiei bronşice îl are un nucleotid ciclic similar cu AMPc, Guanosin-monofosfatul ciclic (GMPc), care rezultă din GTF sub influenţa guaniciclazei, enzimă cuplată cu receptorii colinergici ai membranei celulelor m.n.b. Contracţia m.n.b. este deci crescută de depleţia concentraţiei celulare de AMPc şi relaxarea m.n.b. de creşterea concentraţiei de AMPc. Prostaglandinele participă şi ele în aceste procese, PE_1 şi PE_2 cu acţiune bronhodilatatoare evidentă, pe cînd PF_2-α, PG şi PE sînt puternic bronhoconstrictoare.

Mecanismul AMPc—GMPc constituie astăzi baza raţională a tratamentului cu bronhodilatatoare în astm. Beta-2-adrenergicele cresc sinteza AMPc iar substanţele inhibitoare ale fosfoesterazei, cum este teofilina, inhibă degradarea AMPc, în ambele situaţii rezultînd o creştere a AMPc. Anticolinergicele provoacă în schimb o scădere a GMPc (fig. 5.2).

Pentru a explica tulburările ce apar în astmul atopic, Szentivany a propus în 1968 teoria beta-blocadei adrenergice după care un deficit funcţional congenital sau dobîndit al sistemului beta-adrenergic, de natură variată: imunologică, infecţioasă, chimică sau psihică, nu permite catecolaminelor să-şi exercite complet acţiunea, astfel că predomină stimulii alfaadrenergici care provoacă o bronhoconstricţie (35). Acest dezechilibru ar putea explica şi hiperreactivitatea bronşică.

În favoarea teoriei lui Szentivany pledează o serie de cercetări recente care au arătat la unii astmatici o afectare a răspunsului beta-adrenergic la leucocite, prezenţa unui număr mai redus şi a unui defect de receptori beta-adrenergici în membrana limfocitelor, existenţa unor autoanticorpi specifici faţă de receptorii beta-2-adrenergici din bronşii şi nu şi pentru cei beta-1-adrenergici din miocard. Asemenea anticorpi, reducînd densitatea beta-receptorilor pe mucoasă şi mastocite, pot permite unor stimuli opuşi, cum sînt agoniştii alfa-adrenergici să producă bronhospasmul.

Deficitul beta-adrenergic este considerat însă de unii mai degrabă o consecinţă a tratamentului cu beta-adrenergice, care are ca urmare şi scăderea numărului de beta-receptori, şi dereglări în relaţia dintre alfa- şi beta-receptori (14).

Alergia. Procesele imune ce au loc în astmul alergic corespund tipurilor de reacţii din clasificaţia lui Gell şi Coombs (v. cap. 1.5.8).

În astmul alergic răspunsul imun este obişnuit de tip I şi mai rar de tip III şi IV. El permite descrierea clinică a două forme de astm alergic:

— Astm cu apariţie imediată, la 10—20 minute după inhalarea alergenului specific (reacţie astmatică extrinsecă imediată, atopică).

— Astm cu reacţie întîrziată, la 4—8 ore după inhalarea alergenului specific (reacţie astmatică extrinsecă tardivă neatopică).

Reacţia alergică de tip I este cea mai frecventă şi este mijlocită de obicei prin anticorpi IgE fixaţi pe receptori specifici mastocitari, responsabili pentru reacţia imediată cutanată (anticorpi cutansensibilizanţi) și pentru reacția rapidă ce apare după o provocare alergenică nazală sau bronșică.

Concentrațiile crescute de IgE prezente în sînge la bolnavii cu astm atopic pot fi puse în legătură cu un defect determinat genetic al limfocitelor T în special al limfocitelor T supresoare, care după infecții virale ar permite o supraproducție de IgE de către limfocitele ajutătoare. În favoarea acestei ipoteze pledează și scăderea aproape constantă a factorului timic în ser în majoritatea cazurilor de astm, care ar putea fi responsabilă de o alterare a imunității mediate celular și de o stimulare crescută a sistemului formator de IgE, datorită efectelor sale pe limfocitele T supresoare. De aceste observații poate fi apropiată și constatarea că astmaticii alergici la polen tind să aibă un număr mai redus de limfocite T decît subiecții normali. Există dovezi că la reacția imediată de tip I pot participa și anticorpi IgC (IgG_4) (Parish), care, ca și IgE, se fixează, dar numai cîteva ore, pe suprafața mastocitelor și granulocitelor bazofile („short-term anaphylactic-antibody"). IgE și anticorpii de tip IgG_4 se găsesc în serul astmaticilor alergici cu teste de provocare pozitive la alergenii specifici, și în continuare cu alergenul specific eliberează fără consum de complement, mediatori din mastocite.

Reacția alergică de tip III (Arthus), mediată prin anticorpi circulanți (precipitine) de tip IgG, dar și IgA și IgM, realizează, prin complexe imune, care precipită cu consum de complement (C3), leziuni tisulare ireversibile. Pe lîngă astmul de tip tardiv neatopic, tipul III de reacție alergică poate fi întîlnit la baza unor afecțiuni respiratorii, cum sînt plămînul de fermier, aspergiloza alergică, infiltrate cu eosinofile, sau alveolite alergice cu sau fără un alergen identificabil, fibroze pulmonare. Reacția de tip III tardivă, exprimată și prin reacție cutanată tardivă la alergenul în cauză, este adesea precedată sau declanșată de o reacție imediată de tip I cu IgE, puțin sau deloc manifestă clinic, și se poate însoți de febră și leucocitoză.

Reacțiile de tip I și III pot să coexiste la unii bolnavi astmatici. Asemenea reacții combinate, precum și reacțiile de tip III, sînt întîlnite după sensibilizări cu anumiți alergeni: spori de ciuperci (Aspergillus), b. subtilis, componente de bumbac, de lemn și alți alergeni profesionali (săruri complexe de platină, izocianați, piperazină).

Pentru reacția alergică de tip IV (tardivă, mediată celular), nu există probe convingătoare că ar avea un rol în astm.

Reacția alergen-anticorp (de obicei IgE) declanșează eliberarea din mastocite și granulocite bazofile a mediatorilor farmacologic activi, responsabili de manifestările clinice ale hipersensibilității mediate, mulți cu acțiune bronhoconstrictoare. Rolul central al mastocitului prezent în țesutul pulmonar și în lumenul bronșic ca celulă efectoare pentru inflamația alergic acută, este astăzi bine stabilit. El posedă în membrana sa receptori specifici pentru IgE, al căror număr variază între 5 000—1 000 000 și o capacitate de eliberare de mediatori (reliasebility) variabilă, factori posibili de influențare a intensității bronho-constricției. Reacția alergen-IgE are loc printr-o unire de tipul unei punți (bridging), a unei molecule de alergen cu cel puțin două molecule de IgE fixate prin anumiți receptori (receptori Fc) pe mastocite și bazofile. Cu reacția alergen-anticorp și formarea complexului imun ia sfîrșit *etapa spe-*

cifică a reacției alergice de tip I și începe *etapa nespecifică*, în care stimulul reprezentat de complexul imun declanșează o reacție biochimică în lanț cu consecințele sale tisulare și tabloul clinic corespunzător. Acestea pot fi însă declanșate și de stimuli nespecifici (fizici, chimici, psihici) (6). Stimularea specifică (prin complexe imune) sau nespecifică a mastocitului activează, după Ishizaka, o serie de enzime din membrana sa, printre care și metiltransferaze; acestea stimulează în membrană fosfolipidmetilarea, care are ca efect un influx crescut de calciu în mastocit, cu eliberare de histamină în final (16).

Mediatorii inflamației eliberați de mastocite dar și de granulocite neutrofile, după o stimulare imunologică sau neimunologică (nespecifică), se disting, după König ș.a., în factori preformați (primari) și factori noi generați de micromediu. Din primii fac parte histamina, serotonina, bradikinina, factorul eosinofil-chimiotactic, al anafilaxiei, alți factori eosinofil- și neutrofil-chimiotactici, enzime (arilsulfataza A, chimaza), iar din grupul de factori noi generați, sau secundari: SRS-A, factorul agregant plachetar, factorul activator plachetar (FAP), factori chimiotactici și chimiocinetici lipidici.

SRS-A (slow-reacting substance of anaphylaxis), unul din mediatorii importanți în astmul uman, are o structură elucidată în 1980 de Samuelson și Corey, reprezentată de un acid gras derivat nesaturat al acidului arahidonic, leucotrien-C, cuplat cu un triaminopeptid printr-o legătură thioester, foarte rar întîlnită în sistemele biologice. SRS-A este responsabilă pentru faza tardivă de contracție a m.n.b. după proba de provocare in vitro.

FAP, tot de natură lipidică (acetilglicerileterfosforcolină) este de circa o sută de ori mai activ decît histamina.

Între diverșii mediatori eliberați există și o serie de interacțiuni; astfel efectele asupra m.n.b. ale histaminei și SRS-A sînt sinergice și ambele induc generarea de prostaglandină.

Analiza rolului mediatorilor în producerea unei reacții astmatice imediate sugerează că histamina este probabil mai puțin importantă decît SRS-A și că unele prostaglandine și FAP pot fi active.

Un rol important în reacția alergică îl au și eosinofilele. Mobilizate și atrase la locul reacției de factorii eosinofil-chimiotactici eliberați de mastocit, eosinofilele fagocitează aceste granule și inactivează totodată histamina, SRS-A și FAP, cu ajutorul enzimelor ce le conțin (histaminază, arilsulfatază, fosfolipază). Totodată, proteina cationică din eosinofile poate să stimuleze printr-o serie de reacții complexe generarea de mediatori ai inflamației, cum sînt C 3a, C 5a și kinine, care joacă rol în patogenia astmului prin creșterea permeabilității capilare (edem) și contracția m.n.b. Ca și mastocitul și eosinofilul este o celulă secretorie, fapt observat și în astm, în care eosinofilul își secretă o parte din conținutul granulelor sale.

Acțiunea mediatorilor primari și secundari rezultați sub influența unor factori specifici alergici și nespecifici exogeni și endogeni (fig. 5.3) pe celulele efectoare musculare, granulare și endoteliale are ca urmare triada bronhoconstricție, edem inflamator și hiperdiscrinie, care realizează în final obstrucția bronșică.

Sediul obstrucției bronșice în astm poate fi atît la nivelul căilor aeriene mari cît și al celor mici. Antic și Macklem studiind VEMS la astmatici respirînd un amestec de heliu-oxigen, au arătat că principalul sediu al obstrucției bronșice este în căile respiratorii mari la astmatici fără bronșită cronică, fumat și infecții bronșic, repetate în anamneză și în căile respiratorii mici la astmaticii la care factorii de mai sus erau prezenți. În timp ce în accesul acut musculatura căilor aeriene mari determină tabloul clinic, obstrucția căilor aeriene periferice cîștigă în importanță cu durata episoadelor astmatice. Predominanța obstrucției în căile aeriene mari nu exclude și obstrucția căilor bronșice periferice. Hiperinflația pulmonară este de obicei un indice de obstrucție a căilor respiratorii mici. Strîmtorarea glotei cu compresiune dinamică inspiratorie extratoracică poate fi un mecanism important al obstrucției căii aeriene la unii astmatici (19).

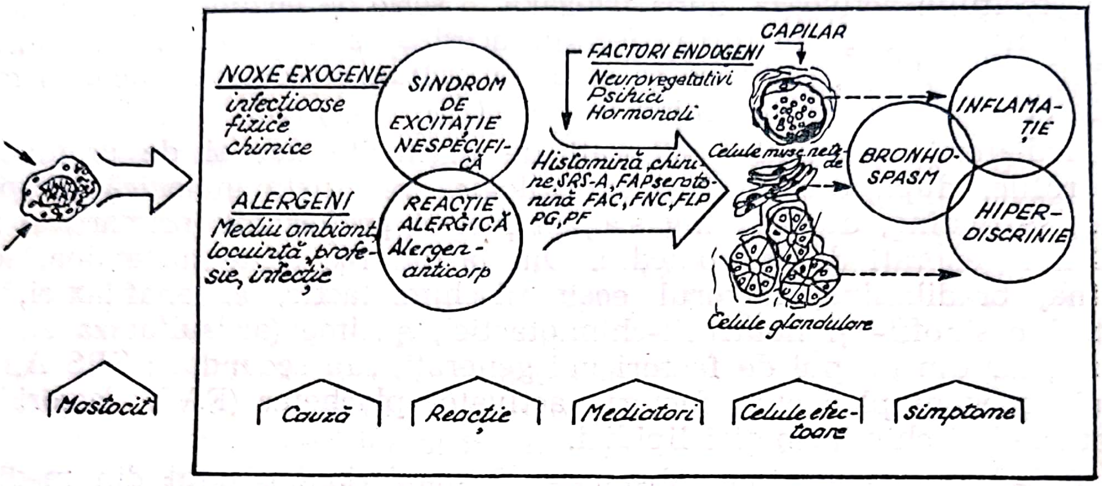

NOXE EXOGENE
infecțioase
fizice
chimice
SINDROM DE EXCITAȚIE NESPECIFICĂ
ALERGENI
Mediu ambiant, locuință, profesie, infecție
REACȚIE ALERGICĂ
Alergen-anticorp
FACTORI ENDOGENI
Neurovegetativi
Psihici
Hormonali
CAPILAR
Histamină, chinine, SRS-A, FAP, serotonină, FAC, FNC, FLP, PG, PF
Celule musculare netede
Celule glandulare
INFLAMAȚIE
BRONHOSPASM
HIPERDISCRINIE
Mastocit
Cauză
Reacție
Mediatori
Celule efectoare
simptome

Fig. 5.3. — Etiopatogenia obstrucției bronșice în astm (schemă).

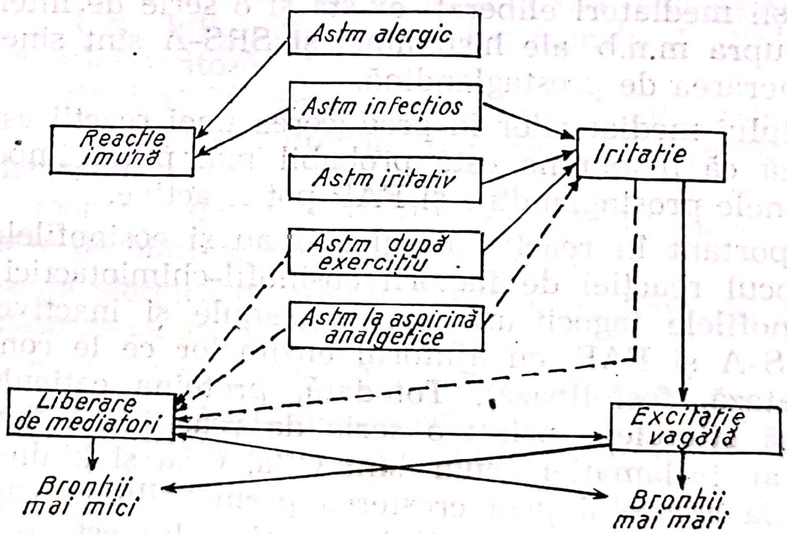

Astm alergic
Astm infecțios
Astm iritativ
Astm după exercițiu
Astm la aspirină, analgetice
Reacție imună
Iritație
Liberare de mediatori
Excitație vagală
Bronhii mai mici
Bronhii mai mari

Fig. 5.4. — Mecanisme patogenice ale principalelor forme de astm bronșic (14).

În rezumat, mecanismele patogenice pentru principalele forme de astm sînt următoarele (fig. 5.4):

— În *astmul alergic*, reacţia imună alergen-anticorp eliberează mediatori, în special cu acţiuni directe pe m.n.b., glandele mucoase şi endoteliile capilare bronşice. Obstrucţia este localizată cu precădere în bronşiile mici, dar mediatorii pot interesa, printr-un mecanism reflex, şi bronşiile mai mari.

— În *astmul infecţios* participă reacţii iritativ iflamatoare nespecifice, în combinaţie uneori cu o reacţie imună. Localizarea şi extensia obstrucţiei bronşice depinde şi de topografia inflamaţiei mucoasei.

Există o subpopulaţie de astmatici cu tendinţa netă de a face infecţii virale repetate, la care prezenţa, notată frecvent, a unui deficit imunitar privind celulele T, a sugerat indicaţia folosirii terapeutice de factor de transfer, timosină sau interferon (15).

Localizarea şi extensia obstrucţiei bronşice depinde şi de topografia inflamaţiei mucoasei.

— În *astmul iritativ* diverşi stimuli provoacă reacţii bronşice individual diferite, mediate prin vag, sau prin descărcare de mediatori bronhoconstrictori; unii stimuli, cum sînt gazele toxice, determină aproape la fiecare persoană un acces de sufocare, iar alţii, anodini pentru unii (praf, fum, rece, unele medicamente şi chiar hiperventilaţia din AIE), declanşează un bronhospasm la subiecţi cu un sistem bronşic hiperreactiv, cum sînt şi unii bronşitici. Obstrucţia predomină la nivelul bronşiilor mari.

— În *astmul indus prin efort sau exerciţiu* (AIE) (21), patogenia este mai complexă, fiind discutate diverse mecanisme: hiperventilaţie, hipocapnie, hiperreactivitate vagală, tulburarea echilibrului între receptorii alfa- şi beta-adrenergici, eliberarea de spasmogeni humorali.

Plecîndu-se de la observaţia că AIE apare mai uşor după inspirul de aer rece şi uscat, se consideră că datorită hiperventilaţiei din cursul efortului, necesară pentru acoperirea nevoilor metabolice, volume mai mari de aer, incomplet condiţionat în ce priveşte temperatura şi umiditatea, intră în căile respiratorii şi impunînd pentru a-l condiţiona un transfer de căldură şi apă de pe suprafaţa căilor aeriene-subglotice, le scade temperatura, provocînd astfel bronhoconstricţia. Prezenţa în concentraţie crescută în plasmă a unor mediatori primari (histamină, factor trombocitar 4), precum şi faptul că cromoglicatul disodic previne accesul de AIE, sugerează şi o participare a mediatorilor în patogenia sa, cu atît mai mult cu cît stimulii termici pot degranula mastocitele.

— În *astmul la „aspirină sau analgetice“*, explicaţia patogenică la nivelul molecular propusă, constă dintr-o tulburare a metabolismului acidului arahidonic de către aspirină (analgetice), care inhibînd ciclooxigenază poate favoriza conversiunea acidului arahidonic — via lipoxigenază — în hidroperoxid, sau în prostaglandine hidroxiacide cu formarea unor bronhoconstrictori potenţi, unul din aceştia fiind SRS-A (31), precum şi în inhibiţia prostaglandin E_2-sintetazei, cu scăderea consecutivă a sintezei de prostaglandină F_2 care este bronhodilatatoare (34).

Cît priveşte obstrucţia bronşică aflată la baza tuturor formelor de astm, la producerea ei participă, izolat sau împreună, două sisteme:

— primul acţionează prin eliberarea de mediatori, direct pe fibrele musculare bronşice şi are rol predominant în astmul exogen alergic; el poate fi blocat, fie prin împiedicarea eliberării de mediatori (cromoglicat disodic), fie prin oprirea acţiunii lor (beta-adrenergice, metilxantine);

— al doilea sistem provoacă obstrucţia bronşică printr-un reflex vagal, care poate fi întrerupt prin atropină.

Tulburările funcţiei pulmonare. Obstrucţia bronşică antrenează modificări variabile şi reversibile, în raport cu intensitatea, sediul şi durata ei, ale funcţiei pulmonare, ce privesc ventilaţia aerului, perfuzia sîngelui şi schimburile gazoase.

În astmul sever funcţia căii aeriene poate fi redusă la $15^0/_0$ iar volumul expirator poate fi modificat pînă de 6 ori, în puţine ore (11).

Tulburările funcţionale nu sînt paralele cu simptomatologia clinică; simptomele şi ralurile bronşice pot fi absente, iar funcţia respiratorie redusă la jumătate. Creşterea rezistenţei la flux, în special în expir, consecinţă directă a obstrucţiei bronşice, determină o serie de tulburări ale ventilaţiei. Rezistenţa la flux este cel mai bun parametru funcţional şi permite totodată şi un control cantitativ al evoluţiei astmului sub tratament, precum şi al provocărilor în scop de diagnostic.

Modificările principale ale ventilaţiei determinate volumetric constau într-o scădere a fluxului expirator maxim (măsurat ca volum expirator forţat) şi o scădere a capacităţii vitale. Prima se datoreşte creşterii rezistenţei la flux şi nu scăderii reculului elastic, aşa cum se întîmplă în emfizemul pulmonar, iar a doua creşterii volumului rezidual. Asemenea modificări se pot întîlni şi în bronşiolite, bronşite, emfizem, bronşectazii şi în unele neoplasme cu tulburări obstructive ale căilor aeriene mari.

Hiperinflaţia plămînului este şi ea strîns corelată cu rezistenţa la flux.

Scăderea ventilaţiei se accentuează în cursul hipoxiei din cauza activităţii scăzute a centrului respirator şi a tulburărilor mecanice ale inspiraţiei (în hipoxie muşchii inspiratori nu-şi pot creşte activitatea compensatorie).

Capacitatea totală pulmonară crescută în emfizemul pulmonar este în astm în limite normale, dar poate prezenta în exacerbări o creştere, care este reversibilă.

O altă modificare funcţională este scăderea forţei de retracţie elastică a plămînului, reversibilă după bronhodilatatoare şi în intervalul dintre accese, după unii şi ireversibilă după alţii (28).

Complianţa statică este normală, cu excepţia atacului sever de astm, în care se notează o creştere reversibilă.

Scăderea progresivă a complianţei dinamice cu creşterea frecvenţei respiratorii, observată în astm, poate fi explicată printr-o modificare asincronă a complianţei şi rezistenţei unor zone pulmonare învecinate.

Scintigrafia dinamică pulmonară cu Xenon 133, care permite studiul concomitent al dinamicii ventilatorii şi circulatorii şi arată totodată repartiţia progresivă a acestor factori fundamentali ai funcţiei de schimbător de gaze a plămînului, a pus în evidenţă o serie de tulburări de ventilaţie şi circulaţie care se pot rezuma astfel (17):

— Distribuţia topografică a obstrucţiei bronşice condiţionează o neomogenitate ventilatorie şi de ventilaţie-perfuzie, cu o încetinire considerabilă a schimburilor gazoase — cu caracter anarhic — după localizarea regională a spasmelor bronşice.

— Criza de astm modifică mai puțin repartiția sîngelui în plămîn și mai profund distribuția vitezelor de perfuzie sanguină dintr-un punct în altul al teritoriului pulmonar. În unele zone (hiluri, vîrfuri) perfuzia este net accelerată și în altele contigue (periferie, baze), circulația este foarte lentă.

— Nu există o coincidență între repartiția tulburărilor ventilatorii și a celor circulatorii.

— Participarea la tulburările pur ventilatorii și a unor tulburări ale circulației pulmonare explică severitatea deficitelor funcționale acute în criza de astm.

Neomogenitățile de ventilație și perfuzie sînt mai pronunțate în astmul intrinsec decît în cel exogen-alergic.

În cursul accesului de astm și chiar în intervalul dintre accese se găsește obișnuit o hipoxemie și o hipocarbie arterială. Gradul hipoxemiei poate să nu coreleze cu simptomele, hipoxemia putîndu-se chiar agrava uneori sub terapia cu bronhodilatatoare, deoarece acestea pot produce și dilatarea vaselor pulmonare și creșterea debitului cardiac (shuntare cu hipoxemie).

Creșterea $PaCO_2$ care constituie un indiciu de gravitate, se întîlnește adesea în stadiile terminale și reclamă o terapie de urgență. Ea este expresia unei hipoventilații, ce se datorează atît obstacolului important respirator, cît și epuizării bolnavului.

Morfopatologie (9). Aspectele morfopatologice în astm sînt cunoscute din studiul necroptic al bolnavilor decedați, în stare de rău astmatic și mai rar subit într-un atac de sufocare, cît și din biopsia bronșică, încă rar practicată. Plămînul apare la deschiderea cuștii toracice hiperdestins, puțin colababil la deschiderea cavității pleurale, iar în starea de rău astmatic nu poate fi dezumflat nici chiar manual, aerul fiind blocat mecanic de secrețiile vîscoase care obstruează bronșiile. Hiperdistensia accentuează mici arii focale de colaps situate pe marginile anterioare ale lobilor superiori, la vîrf și la baze, delimitate de limfatice și septuri. Pe suprafața de secțiune a plămînului, bronșiile apar proeminente din cauza pereților îngroșați și a dopurilor de secreții cenușii, albicioase sau galbene, cu aspect sticlos sau opac. Secrețiile vîscoase se întind ca un material mucoid dens, din bronhiile segmentare pînă în bronhiolele respiratorii.

Arii de bronșectazie chistică pot fi întîlnite în lobii superiori și inferiori, secundare probabil unor atelectazii focale produse prin dopuri de mucus. Este de subliniat absența oricărei forme de emfizem.

La examenul microscopic, exsudatul intraluminal apare neomogen, uneori cu aspect stratificat. Examinat în imunofluorescență, el apare albuminos, cu urme de imunoglobuline, în special IgG, fapt care atestă că pe lîngă mucus el are și o importantă componentă seroasă. Elementele figurate sînt reprezentate de eosinofile, cristali Charcot-Leyden, spirile Curschmann, celule epiteliale respiratorii cilindrice și degenerate aglomerări compacte celulare (corpi Creola) și de unele celule metaplaziate de tip scuamos.

Mucoasa bronșică apare edemațiată, cu discontinuități celulare și arii de regenerare metaplazică, cu epiteliu stratificat simplu.

Cilii sînt absenţi. Caracteristică este îngroşarea pronunţată (pînă la 30 μ) şi modificarea fibrinoidă a membranei bazale, care cu metode de imunofluorescenţă se colorează pozitiv pentru imunoglobuline, ca în unele glomerulonefrite. Glandele mucoase şi celulele în cupă sînt crescute ca volum şi ca număr. Submucoasa bronşică, edemaţiată, este infiltrată cu eosinofile, limfocite, plasmocite, care în imunofluorescenţă arată prezenţa de IgM şi rareori de IgE. Mastocitele sînt mai reduse ca număr şi mai degranulate. Caracteristică este creşterea musculaturii netede bronşice prin hiperplazie, dar şi hipertrofie, care este şi un element de distincţie cu bronşita cronică.

La subiecţii normali, în bronşiile segmentare musculatura formează circa 4,6±2% din volumul peretelui bronşic, pe cînd la astmatici, decedaţi în stare de rău astmatic, ea constituie 11,9±3,4 (Dunnill).

Arhitectura pulmonară este bine conservată, fără leziuni de emfizem; este însă prezentă o hiperdistensie generalizată a spaţiilor aeriene situate distal de bronhiolele terminale.

Tablou clinic. Variabilitatea simptomelor la bolnavii astmatici face ca tabloul clinic să nu permită întotdeauna diagnosticul corect. Nespecificitatea simptomelor principale: dispnee, tuse, spută, întîlnite şi în alte boli, impune, pe de altă parte, analiza şi corelarea lor cu timpul şi locul în care apar.

Debutul astmului este asociat uneori cu infecţii virale ale căilor aeriene superioare.

Simptomul caracteristic, accesul de dispnee paroxistică cu respiraţie şuierătoare (wheezing) are durată şi intensitate variabilă, încetează spontan sau prin tratament şi este urmat de un interval variabil de acalmie simptomatică. Aceste caractere, de obicei clar conturate în astmul extrinsec, sînt mai estompate în astmul intrinsec, în care înrăutăţirile periodice ale stării „normale" a bolnavului, care prezintă adesea o dispnee persistentă moderată, nu sînt înregistrate ca un „acces". În accesul tipic, debutul este brusc, intensitatea dispneei creşte în minute, durata este de ore şi răspunsul la bronhodilatatoare este prompt.

Declanşarea accesului (lor) de dispnee paroxistică are loc în diverse împrejurări (tabel III).

Tusea, de obicei asociată cu accesul, poate fi uneori singura manifestare clinică a astmului, sau poate provoca ea însăşi un acces.

Tabelul III

Împrejurări în care poate apare accesul de astm (modificat după Howell) (12)

Expunere acută la alergeni
Răspuns la infecţii bronşice
Răspuns la iritanţi inhalaţi fizici sau chimici
Răspuns la aer poluat
Stress-uri emoţionale
Efort, exerciţiu
Administrare de aspirină sau alte analgetice
În timpul somnului
Tuse sau rîs
Fără cauză precisă, la subiecţi atopici şi neatopici

Tusea poate fi uscată sau umedă, cu o spută mucoasă, lipicioasă, cu eliminare dificilă. Sputa devine mucopurulentă în prezența unei infecții traheobronșice primare sau secundare.

O corelare a simptomelor cu locul unde apar indică o cauză exogenă a astmului. Simptome nocturne cu apariție de obicei în camera de dormit nu trebuie însă puse obligatoriu în legătură cu alergenii din încăperea respectivă, deoarece și la astmaticii nealergici pot apare simptome (wheezing, dispnee, tuse) în primele ore ale dimineții. Modificări ale tabloului clinic în corelare cu timpul sînt caracteristice și frecvent întîlnite. Periodicitatea simptomelor este în astmul exogen alergic influențată de alergenii răspunzători și poate fi sezonieră (polenuri), perenă (praf de casă, fungi) sau perenă cu agravări sezoniere. În astmul intrinsec o periodicitate a simptomelor este corelată adesea cu episoade de infecție a căilor aeriene.

Urmărirea astmaticilor în cursul a 24 de ore cu un dispozitiv simplu de măsurare repetată a vitezei maximale de circulație a aerului a permis identificarea a trei forme de ritmuri circadiene a simptomelor:

1) cu variații neglijabile în cursul ciclului nicthemeral;
2) cu variații mari în cursul ciclului nicthemeral;
3) cu obstrucție bronșică mai crescută în primele ore ale dimineții (4).

Cunoașterea ultimei forme este importantă în legătură cu faptul că unele din episoadele de stop respirator și de morți subite în astm se produc în aceste prime ore. Cercetări recente sugerează că astmul nocturn s-ar datora unei scăderi în somn a adrenalinei plasmatice, care exercitînd o acțiune permisivă asupra mastocitelor sensibilizate din plămîn dă posibilitatea eliberării de mediatori bronhoconstrictori. Astmaticii care fac accese nocturne și lucrează în trei schimburi, nu le mai prezintă cînd lucrează în schimbul de noapte. Un corolar terapeutic al acestor observații este administrarea per orală de bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune seara, pentru a reduce simptomele nocturne.

În astmul extrinsec se întîlnesc frecvent în antecedentele familiale astm, febră de fîn, eczeme atopice și în cele personale, alte manifestări alergice: rinite, conjunctivite, pot însoți sau preceda cu săptămîni — ani, accesele de dispnee paroxistică.

Examenul fizic pune în evidență la nivelul toracelui dilatat și la percuție hipersonor, prezența de raluri sibilante muzicale și ronflante, iar în accesele mai prelungite „zgomotul de porumbar“, amestec de raluri sibilante, ronflante și „buchete“ de subcrepitante (cînd sibilantele și ronflantele nu acoperă toată respirația). Expirul este de obicei prelungit. Respirația este laborioasă, cu participarea și a mușchilor respiratori accesori. Contracția sternocleidomastodianului și pulsul paradoxal reflectă prezența unei obstrucții severe a căilor respiratorii.

O hiperinflație asimetrică, cu reducerea zgomotelor respiratorii, sugerează prezența unei complicații: pneumotorax sau emfizen mediastinal. În accesele de dispnee severe și prelungite apar tahicardie accentuată și cianoză periferică. Absența cianozei nu exclude hipoxia, după cum prezența ei poate fi consecința unei vasoconstricții prin utilizare de medicamente alfa-adrenergice, sau a scăderii debitului cardiac.

În accesele mai severe, o întărire a zgomotului 2 la bază, în focarul pulmonarei este expresia unei hipertensiuni în mica circulație.

În astmul intrinsec tabloul clinic are o serie de particularități: durata acceselor este mai lungă, tusea este umedă, cu spută adesea mucopurulentă, intervalele asimptomatice dintre accese sînt obișnuit înlocuite cu un fond de dispnee persistentă, la ascultație se percep mai mult raluri ronflante, ronhusuri și raluri subcrepitante.

Starea de rău astmatic (Status asthmaticus) este un acces sever de dispnee care durează de cel puțin 24 de ore, refractar la bronhodilatatoarele obișnuite și care prin durată și gravitate amenință viața bolnavului. Ca factori cauzali au fost incriminați: infecții respiratorii, erori terapeutice: abuz de simpaticomimetice, inhalante, suprimare bruscă a corticoterapiei, factori psihici, emotivi, anxiogeni. Intensitatea dispneei poate scădea pe măsură ce $PaCO_2$ crește.

În cursul stării de rău astmatic distensia toracică devine extremă, la inspecție se observă adesea o depresiune intercostală la începutul inspirului, bolnavul este cianotic, tahicardic, deshidratat, anxios. Murmurul vezicular este mult diminuat, îndepărtat, expirul prelungit. Ca urmare a alterării importante a schimburilor gazoase respiratorii apar o serie de tulburări: hipoxemie, urmată de hipercapnie, acidoză gazoasă și metabolică, modificări cardiace: tahicardie, semne ECG de supraîncărcare dreaptă, apariția de deficite regionale de perfuzie. Hipercapnia poate fi secundară și unor erori terapeutice: administrare de sedative, depresori respiratori, atropinice sau de oxigen în cantitate mare. La circa jumătate din bolnavi, în particular la cei cu hipercapnie și acidoză, se observă pe electrocardiogramă un P pulmonar, care, ca și pulsul paradoxal, este indicatorul unei obstrucții severe a căilor respiratorii.

Explorări de laborator. Examenul microscopic al sputei care este vîscoasă și poate conține mulaje bronșice, pune în evidență eozinofile, cristali Charcot-Leyden, spirale Curschmann și uneori corpi Creola (aglomerări de celule descuamate, mucus și o materie proteinoasă); în astmul intrinsec, domină polinuclearele neutrofile și bacteriile. Eozinofilia nu permite o diferențiere sigură între astmul extrinsec și cel intrinsec. În ambele forme se pot găsi în sînge factori reumatoizi (IgG, IgM sau IgG+IgM).

Semne radiologice specifice pentru astm nu există. În acces se poate constata creșterea spațiului aerian retrosternal. Cu ajutorul unui planimetru anterior și lateral se poate calcula și cuantifica gradul de hiperinflație pulmonară. Se pot găsi infiltrate segmentare sub subsegmentare și atelectazii, datorite dopurilor de mucus din bronhii. Examenul radiologic este însă un important element de eliminare sau de descoperire a altor boli pulmonare, el contribuind în acest caz la infirmarea diagnosticului de astm, ori la completarea acestuia cu asocieri morbide pulmonare sau cardiace, sau cu complicații ale astmului: pneumotorax, pneumomediastin, colaps pulmonar (lobar sau segmentar). În starea de rău astmatic examenul radiologic este obligator; el poate descoperi diverse stări patologice (pneumotorax, pneumonii etc.) care pot explica rezistența la tratament și impune măsurile terapeutice adecvate.

Explorarea funcției pulmonare constituie, alături de anamneză și de examenele alergologice și imunologice, un element important de investigație care oferă o serie de informații utile pentru recunoașterea și urmărirea evolutivă a tulburărilor fiziopatologice ce apar în astm (tabel IV).

Tabelul IV

Informații oferite de explorarea funcției pulmonare în astm

Punerea în evidență de tulburări funcționale
Evaluarea cantitativă a tulburărilor funcționale
Reversibilitatea tulburărilor funcționale
Urmărirea evolutivă a tulburărilor funcționale
Punerea în evidență a hiperreactivității sistemului bronșic la stimulii nespecifici (acetilcolină, histamină)
Demonstrarea importanței clinice a alergenului (testul de provocare bronșică)
Diagnostic diferențial funcțional

Spirograma are un aspect obstructiv nespecific (fig. nr. 5.5), cu scăderea VEMS și a capacității vitale, aspect care, după acces, revine de obicei la normal.

Diagramele flux-volum (fig. nr. 5.5) și presiune-flux au aspecte caracteristice în astm. Determinarea ultimei se efectuează cu pletismografia corporală (Body-pl.). În fig. nr. 5.6 sînt prezentate curbe pletismografice corporale tipice la un subiect sănătos și un astmatic. O înclinare către axa X a ambelor curbe (prima curbă, a presiunii la închidere și a doua curbă — în S — a rezistenței căii aeriene) indică o creștere atît a volumului de gaz intratoracal cît și a rezistenței căilor respiratorii.

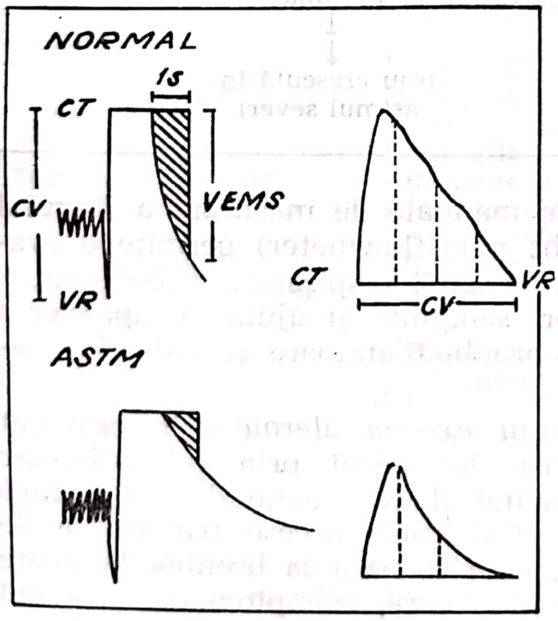


Fig. 5.5. — Aspectul spirogramei și al diagramei flux-volum în stare normală și în astm. *cv* — Capacitate vitală; *ct* — capacitate totală; *vr* — volum rezidual. (11)

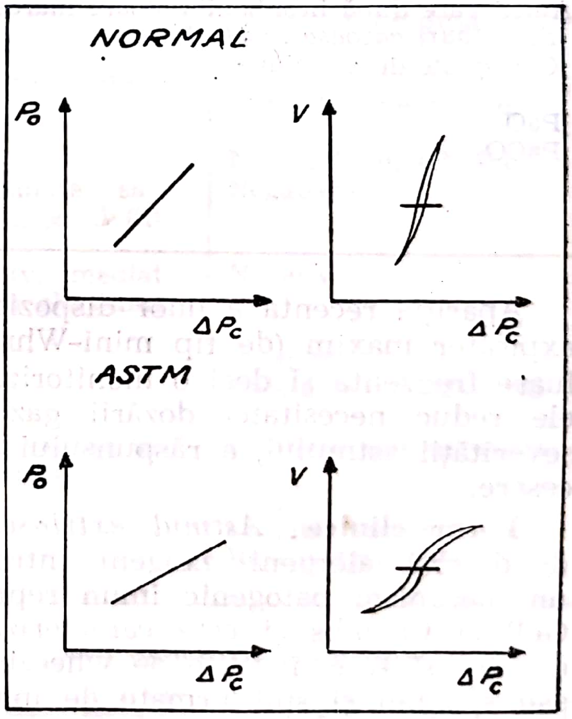


Fig. 5.6. — Curbe de pletismografie corporală (Body-pl.) în stare normală și în astm. Prima curbă este curba presiunii la închidere și a doua este ansa rezistenței. *Po* — presiune bucală; *Pc* — presiunea camerei; Δ*Pc* — variația presiunii camerei. (11)

Pentru practica curentă se folosesc: spirograma simplă cu CV și VEMS înainte și după administrarea de bronhodilatatoare, măsurarea capacității reziduale funcționale și la nevoie determinarea PaO_2, a $PaCO_2$ și a pH sanguin. Curbele flux-volum, presiune-flux, presiune-volum, „closing“ volumul și scintigrafia dinamică cu Xenon 133, care obiectivează și evaluează neomogenitățile de ventilație și perfuzie, precum și complianța statică și dinamică oferă informații prețioase, dar sînt de domeniul unor laboratoare specializate.

Tabelul V redă după Welch (9) principalele modificări funcționale respiratorii întîlnite în astm.

Tabelul V

Modificări ale funcției pulmonare în astm, în exacerbări (9)

Parametru funcțional	Modificare
Volumul expirator forțat	↓
„Rata“ fluxului expirator	↓
Rezistența căii aeriene	↑
Capacitatea vitală	↓
Volum rezidual	↑
Capacitate reziduală funcțională	↑
Capacitate pulmonară totală	↔ (sau modificare minimă)
Ameliorare după bronhodilatatoare marcată	
Schimburi gazoase respiratorii	
Capacitate de difuziune	↔ (sau modificare minimă)
PaO_2	↓
$PaCO_2$	↓ (sau crescută în astmul sever)

Apariția recentă a unor dispozitive manuale de măsurare a fluxului expirator maxim (de tip mini-Whright plan-flowmeter) permite o evaluare frecventă și deci o monitorizare a stării respiratorii a bolnavului; ele reduc necesitatea dozării gazelor sanguine și ajută la aprecierea severității astmului, a răspunsului la bronhodilatatoare și a dozelor necesare.

Forme clinice. *Astmul extrinsec sau exogen alergic* este provocat de diverși alergeni exogeni introduși de obicei prin inhalație, are un mecanism patogenic imun reprezentat de o reacție de tip I după Gell și Coombs și este caracterizat clinic prin accese paroxistice de dispnee și tuse, însoțite de wheezing, care cedează la bronhodilatatoare sau spontan și sînt urmate de intervale libere, asimptomatice. Astmul alergic apare numai la contactul cu alergenul față de care bolnavul este sensibilizat.

Pe lîngă alergenii exogeni și alți factori nespecifici: infecțioși, fum, gaze, lacuri, umiditate crescută și mai ales stress-uri emoționale, pot deveni în unele situații agenți declanșanți ai acceselor. Identificarea alergenului (lor) exogen cauzal prin anamneză, teste cutanate și eventual teste de provocare, este importantă și necesară pentru diagnostic și tratament.

Astmul intrinsec are o etiologie mai obscură, în care rolul infecției este mult discutat, fie ca factor inițial al bolii, sau de declanșare a acceselor și de întreținere și agravare a evoluției. În astmul intrinsec, cel mai frecvent la adult, accesele de dispnee sînt provocate de infecții, excitanți nespecifici (fizici sau chimici), nu rareori de analgetice, sau pot apare spontan. Multe din aspectele sale sînt deosebite de cele ale astmului extrinsec (tabel VI).

Tabelul VI

Asemănări și deosebiri între astmul extrinsec și astmul intrinsec

	Astm extrinsec	Astm intrinsec
Frecvență	70—80%	20—30%
Influențe genetice	Prezente (50%)	Variabile
Antecedente familiale atopice	Frecvente (∼50%)	Rare (∼10%)
Antecedente personale atopice	Frecvente (∼60%)	Rare (∼10%)
Vîrsta la debut	Înainte de 35—45 ani	Înainte de 5 ani sau după 35—45 ani
Etiologie	Răspuns la unul sau mai mulți alergeni cunoscuți	Nu există alergeni demonstrabili
Simptome	În relație de contactul cu alergenii	Evoluție mai severă cu agravare produsă de infecții
Simptome nazale	Frecvent rinită alergică	Uneori polipi nazali
Spută	Eozinofile	Eozinofile, neutrofile, bacterii
IgE în ser	Crescută	Normală sau scăzută
Teste cutanate la alergeni	Pozitive, imediate sau tardive, la alergenul (ii) specific	Negative
Testul de provocare bronșică cu alergen	Răspuns pozitiv, imediat sau tardiv la alergenul (ii) specific	Negativ
Infecție bronșică asociată	Secundară	Primară
Intoleranță la aspirină, analgetice	Absentă	Asociație semnificativă
Istorie naturală	Poate persista sau să se atenueze cu vîrsta	Tendință spre agravare
Astm netratabil	Neobișnuit	Frecvent
Prognostic	Bun	Variabil sever
Deces	Rar	Relativ frecvent

Astmul indus prin exercițiu (AIE) poate constitui o entitate independentă, sau se manifestă ca accese de astm ce apar după un exercițiu sau efort în cursul unui astm obișnuit. El apare mai frecvent la copii și tineri, dar poate fi întîlnit și la adulți și vîrstnici. Frecvența sa la copiii astmatici, în interval de acalmie, variază între 45—65% și este corelată cu o labilitate crescută a bronhiilor care poate fi cuantificată cu ajutorul unui index de labilitate (31) și care la copiii și tinerii astmatici este prezentă în 97% din cazuri.

O hiperlabilitate bronhică este întîlnită şi la astmaticii trataţi timp îndelungat cu brohodilatatoare, cromoglicat disodic sau corticosteroizi.

Răspunsul tipic la un exerciţiu în AIE este reprezentat de o bronhodilatare moderată urmată de o bronhoconstricţie care devine progresivă ajungînd la maximum la cîteva minute după oprirea exerciţiului, cînd poate produce un acces sever de astm, care cedează după 30—90 de minute. Reacţia bronşică a astmaticului este dependentă de durata solicitării fizice (în medie de 6 minute pentru a produce accesul), de intensitatea solicitării şi de tipul ei: la aceeaşi solicitare, un tip de exerciţiu poate produce accesul (alergatul), pe cînd un alt tip (mers cu bicicleta) nu. Alergatul este exerciţiul cel mai astmogen în AIE. Severitatea accesului este în funcţie şi de prezenţa unei inflamaţii a căilor respiratorii şi de factorii climatici, cum sînt temperatura şi starea de umiditate a aerului (v. patogenia).

AIE nu trebuie confundat cu dispneea de efort din bolile pulmonare sau cardiace. Aceasta survine în cursul efortului, pe cînd dispneea în AIE apare tipic după încetarea efortului.

Pentru punerea în evidenţă a AIE şi identificarea astmaticilor cu hiperlabilitate bronşică se foloseşte testul de solicitare printr-un efort standard (alergare sau bicicletă ergometrică).

AIE poate fi prevenit sau substanţial redus prin cromoglicat disodic (înaintea efortului), simpaticomimetice în spray, anticolinergice şi într-o măsură mai redusă prin metilxantine. Corticosteroizii nu au nici un efect.

Astmul cu intoleranţă la aspirină sau analgetice descris în 1902 de Kirchberg, este reprezentat de asociaţia unui astm cu manifestări de intoleranţă la aspirină şi cu o rinosinusopatie polipoasă. Ulterior s-a constatat că pe lîngă aspirină şi celelalte analgetice care acţionează prin inhibiţia sintezei de prostaglandine pot provoca accese de astm la unii astmatici, fapt care explică şi numele de sindrom „astm-analgetice", folosit uneori (33).

Sindromul apare în 75% din cazuri între 30—50 de ani şi este mai frecvent la femei (70%). În 90% din cazuri este vorba de un „sindrom sinu-bronhial", în care astmul este precedat în circa 65% din cazuri de o rinosinusopatie polipoasă cronic-recidivantă. Deşi majoritatea bolnavilor cu acest sindrom aparţin tipului de astm intrinsec, au fost descrise şi cazuri primare de sindrom la care simptomele condiţionate de infecţia respiratorie au apărut ulterior. Frecvenţa sa la astmaticii adulţi este evaluată între 5—20%.

Tabloul clinic este caracterizat de accese de astm severe în circa o treime din cazuri, ce apar la cîteva minute pînă la 2 ore (de regulă în circa 30 de minute) după absorbţia de cantităţi, chiar minime, de aspirină sau alte analgetice, însoţite frecvent de o criză şi o roşeaţă a feţei. Uneori sînt prezente şi alte manifestări: urticarie, conjunctivită, edem Quincke, chiar în lipsa astmului clinic.

La circa 50% din bolnavi coexistă şi o intoleranţă la alcool ce se manifestă prin rinoree, edem al mucoasei nasale, tuse, cefalee migrenoidă, roşeaţă intensă a capului, edeme labiale, constricţie toracică. Circa 35% din bolnavi au intoleranţă şi faţă de alte medicamente (Penicilină, Tetraciclină, chinină) datorită în special tartrazinei, colorant folosită în confecționarea multor medicamente, sau față de conservanți (acid benzoic).

Deși patogenia sindromului nu este alergică, el se însoțește frecvent de eosinofilie sanguină și în spută.

La bolnavii cu acest sindrom nu se vor administra aspirină și analgetice pirazolonice, derivați de acid arilcarbonic și de acid antranilic, paracetamol, fenacetină. Salicilamida care nu influențează nici in vitro nici in vivo sinteza prostaglandinelor este inofensivă și poate fi administrată la nevoie.

Astmul profesional (a.p.) poate fi definit ca o obstrucție a căilor aerifere variabilă, episodică și reversibilă produsă specific de inhalația de prafuri, vapori sau fumuri prezente la locul de muncă. A.p. include două forme de astm: astmul exogen alergic, cel mai frecvent, și astmul chimic-iritativ, la care în unele situații se poate adăuga și alveolita alergică, cînd este asociată cu un astm de tip I. Diferențierea între patogenia alergică și cea iritativă este uneori dificilă. Prevalența a.p. este evaluată la 2%; în Japonia, 15% din cazurile de astm la bărbați sînt atribuite unei expuneri profesionale.

Factorii nocivi (alergeni sau iritanți) profesionali cunoscuți în prezent în număr de peste 200 pot provoca astmul la un subiect indemn, după o durată lungă de expunere (astm primar) sau la subiecți cu o bronșită cronică, prin scăderea toleranței și inhalația continuă de substanțe nocive (astm secundar). Ei sînt grupați în 4 categorii: 1) alergeni compleți; 2) substanțe simple nereactive care formează haptene (prafuri de antibiotice, metale și săruri metalice, mai ales de platină și nichel; 3) substanțe chimice reactive, în deosebi produși de copolimerizare și 4) prafuri de lemn.

Apariția a.p. este favorizată de o serie de factori:

— Unele profesiuni cu un index de sensibilizare mai mare (raport între numărul de sensibilizați la numărul de expuși (tabel VII).

— Alergeni profesionali cu o potență agresivă mai mare (vegetali: praful de cafea crudă, de ricin, bumbac, sămînță de in; animali: albine, sericină, diverse molii).

— Durata expunerii, variabilă în diverse profesiuni: circa 4,8 ani pînă la apariția sindromului bronhospastic la tipografii ce lucrează cu guma arabică, puține luni pînă la 10 ani pentru galvanoplastie, 4—36 luni la lucrătorii cu lemn de cedru.

— Densitatea alergenilor inhalanți și natura continuă sau intermitentă a expunerii.

— Atopia prezentă la unii subiecți ar favoriza sensibilizarea.

Boala poate apărea nu numai la lucrători ci și în împrejurimile fabricilor.

Lucrătorii mai frecvent îmbolnăviți și alergenii implicați sînt prezentați în tabelul VII.

La cei mai mulți subiecți sensibilizați se întîlnește tipul I de reacție (imediat) sau tipul III (reacție semitardivă) ori ambele și mai rar tipul IV (tardiv, condiționat haptenic).

Unii alergeni profesionali (în special haptene) nu provoacă totdeauna reacții alergice; ei au uneori acțiuni iritative pe căile respiratorii (bicromatul de potasiu, parafenilendiamina, formaldehida).

Tabelul VII

Astm bronșic și profesii

Locuri de muncă	AGENȚI IMPLICAȚI
Mori, silozuri, brutării	Făină și praf de tărîțe (grîu, secară), fungi, insecte (gărgărițe)
Industrii cu peri și epiderme animale	Peri, scuame epidermice, acarieni, insecte
Industria chimică	Piperazină, formalină, diizocianați, anhidridă ftalică, resine epoxi
Industria medicamentului	Penicilină, ampicilină, sulfonamide
Industria textilă	Bumbac, cînepă, fibre sintetice
Industria detergenților	Enzime proteolitice (în special din b. subtilis)
Industria metalelor	Nikel, crom, vanadiu, săruri complexe de platină
Industria fotografică	Săruri complexe de platină
Tipografie	Gumă arabică, tragacanth, karaya
Industria lemnului și de instrumente muzicale	Pulberi de lemn (cedru roșu, pernambuco, abanos, mahon, iroko), colofoniu
Industria cauciucului	Etilendiamină, parafenilendiamină
Industria de mase plastice	Toluilendiizocianat, amine alifatice, textile sintetice etc.
Combinate și ferme avicole	Pene și dejecțiuni
Agricultură	Ricin, bumbac, sămînță de in
Sericicultură	Sericina

A.p. are o serie de puncte comune: existența unei perioade inițiale asimptomatice, uneori cu durată de ani, în cursul căreia are loc sensibilizarea, apoi încep să apară simptomele în relație cu munca; simptomele se agravează și ajung să fie produse de cantități mici din substanța nocivă. Uneori simptomele persistă cîteva zile sau chiar săptămîni după încetarea expunerii, alteori simptomele persistă fără o nouă expunere.

Evoluția clinică a a.p. primar alergic este în general tipică. Boala începe cu o rinită alergică, uneori și cu conjunctivită și după o perioadă variabilă de timp evoluează spre o traheobronșită. Aceasta poate în scurt timp, sau după ani, să treacă într-un astm manifest, cu asocierea frecventă și a unor manifestări de iritație ale mucoasei nasale și faringiene. Caracteristică este atenuarea în cîteva minute pînă la cîteva ore a simptomelor după întreruperea contactului cu alergenul și reapariția lor rapidă la reexpunere.

Dacă inițial obstrucția bronșică este intermitentă și reversibilă, în final pot apare modificări obstructive fixe, ca rezultat al expunerii continue la alergeni.

A.p. poate fi confundat la un pacient fumător care lucrează într-un mediu cu prăfuire, cu o bronșită cronică; diferențierea se poate face cu testul de inhalare cu acetilcolină, care este normal în bronșita cronică și modificat, traducînd o hiperreactivitate bronșică, în a.p.

Investigația alergologică constă în: teste cutanate cu alergeni nou preparați, sau cu haptene conjugate cu proteine; determinarea de anticorpi specifici IgE (ricin). RAST pentru enzime, ca alcalaza din industria detergenților, RIST cu I^{131} (proteinaze b. subtilis) și mai ales teste de provocare bronșică cu alergenul (ii) presupus cauzal, ultimele obligatorii pentru încadrarea medico-legală a a.p.

Îmbolnăviri de tip bronhospastic sînt întîlnite mai frecvent la morari, brutari și lucrători în silozuri (la brutari sensibilizarea alergică ajunge pînă la 54%), la cei ce manipulează ricinul, în agricultură și industria de uleiuri (sensibilizarea 40%), la lucrătorii din industria textilă, în special la cei ce lucrează în prelucrarea bumbacului, iutei, inului și cînepii, care pot fi afectați cu o frecvență de 30—90% de bissinoză, boală cunoscută de peste 200 de ani, cu manifestări respiratorii: dispnee, constricție toracică, tuse spastică, care spre deosebire de alte tipuri de a.p. unde dispneea crește progresiv spre sfîrșitul săptămînii de lucru, apar în ziua de luni (începutul săptămînii de lucru) și se continuă mai multe zile ale săptămînii, pentru ca mai tîrziu să îmbrace aspectul unei bronhopneumopatii obstructive cronice obișnuite. Bronhospasmul s-ar datora unei eliberări, sub acțiunea prafurilor organice din vegetalele respective, de histamină și alți mediatori bronhoconstrictori.

În industria vopselelor, lacurilor, plasticelor, electronică, toluilendiizocianatul, larg întrebuințat, poate produce îmbolnăviri pînă la 5% din lucrători; avînd mai mult acțiune toxică, testul de provocare bronșică trebuie evitat.

Stabilirea caracterului profesional al unui astm se face în general pe baza următoarelor criterii:

— Expunerea inhalativă sigură la un alergen la locul de muncă (prin istoric).

— Dovedirea sensibilizării față de un alergen profesional (test cutanat pozitiv), eventual determinare de anticorpi, respectiv de limfocite sensibilizate.

— Importanța clinică a sensibilizării față de un alergen profesional pentru tractul respirator (test de provocare bronșică pozitiv).

La fiecare subiect care prezintă la locul de muncă triada: rinoree, strănuturi în salve și accese de dispnee, trebuie luată în considerare posibilitatea unei cauze profesionale. În acest caz analiza precisă a suferințelor bolnavului și a locului de muncă este importantă. Dacă triada simptomatică apare nemijlocit și este reproductibilă prin expunerea la substanțele alergizante de la locul de muncă, ipoteza unei obstrucții bronșice printr-un alergen profesional devine îndreptățită și trebuie confirmată printr-un test de provocare bronșică cu alergenul (ii) respectiv (i). Uneori este necesară o vizită amănunțită a locului de muncă, cu investigația proceselor chimice ce au loc.

Prevenirea a.p. se poate realiza prin numeroase măsuri: ameliorarea locului de muncă și modernizarea echipamentului tehnic în vederea înlăturării prafurilor nocive, evitarea zonelor cu densitate mare de prăfuire, eventuală purtare de măști, examenul la angajare și periodic al angajaților.

Cromoglicatul disodic exercită un efect protector, în multe cazuri putînd preveni atît reacția astmatică imediată cît și cea tardivă, dar este eficace numai în astmul necomplicat.

Tratamentul a.p. este în genere similar cu cel al astmului neprofesional. În absența unui rezultat satisfăcător se va indica schimbarea locului de muncă.

Astmul în cursul graviditații este întîlnit cu o frecvență de cca 1%. Urmarea asupra evoluției sarcinei este variabilă. În unele studii nu s-a remarcat nici o creștere semnificativă a numărului de avorturi sau a nou-născuților subponderali, în alte studii s-a observat o creștere a ratei de decese prenatale. Tratamentul trebuie început cu metilxantine și în lipsa unui efect satisfăcător, cu beta-2-adrenergice și apoi cu corticoizi (de preferință beclometason în aerosoli) și cu inhalații de atropinice (Atrovent) (10).

Forme clinice mai rare de astm sînt *sindromul Harkavy,* caracterizat prin astm, infiltrate pulmonare eosinofilice recidivante, eosinofilie sanguină și polisinuzită și *Aspergiloza pulmonară alergică,* sindrom constituit dintr-un astm asociat cu manifestări sistemice: mialgii, febră, oboseală, infiltrate pulmonare fixe, sau tranzitorii și prezența unei hipersensibilități la Aspergillus; el este ameliorat rapid cu doze mari de corticoizi, urmate de doze de întreținere cu Prednison la 2 zile.

Diagnostic pozitiv. În astmul alergic diagnosticul pozitiv și etiologic se realizează prin anamneză, teste cutanate și testul de provocare bronșică; utile, dar nu de uz curent, sînt și RAST și eliberarea histaminei din granulocitele neutrofile (HR).

Anamneza ocupă o poziție cheie. Principalele elemente care trebuie căutate sînt:

— antecedentele familiale și personale alergice: rinită alergică sau vasomotorie, conjunctivite, urticarie, neurodermită;

— relația simptomelor cu timpul (astm sezonier, polinic, astm perenial, astm nocturn);

— relația simptomelor cu factori posibili alergenici la domiciliu (animale, praf, fungi, așternut (pene, puf, lînă);

— relația simptomelor cu locul de muncă.

Pentru natura alergică a astmului pledează: antecedentele alergice familiale și personale, apariția acceselor în condiții similare de timp (astmul polinic în perioada de polenizare), de loc (astm profesional) și de contact cu aceleași obiecte (de îmbrăcăminte, de toaletă, de așternut). Dată fiind importanța unei anamneze minuțioase, se folosesc în unele servicii în acest scop chestionare speciale, standardizate.

Testele cutanate (t.c.) reprezintă baza diagnosticului clinic de alergie. Reacția este legată de prezența în piele de mastocite care poartă, ca expresie a sensibilizării pacientului, pe suprafața lor anticorpi IgE. Prin t.c. se pun în evidență însă numai anticorpii din piele, nu și cei de la nivelul bronșiilor, astfel că un t.c. pozitiv nu permite o concluzie categorică cu privire la sensibilizarea bronșică la alergenul respectiv. Testele se efectuează prin înțepare (Prick test) și eventual intracutan, cu diluții variabile din cei mai frecvenți alergeni cauzatori ai astmului: praf de casă, Dermatophagoides pteroyssinus și farinae, fungi, polen, scuame epiteliale animale etc. Dimensiunile reacției care se compară cu o reacție de referință pozitivă (efectuată cu Histamină 1 mg/ml) și una negativă (NaCl 0,9%), exprimă negativitatea sau pozitivitatea și intensitatea sa, se notează cu — sau 0, +, ++ și +++. Rezultatul pozitiv al testului este mai important decît intensitatea sa, deoarece nu există un paralelism fidel între acești doi parametri la nivelul pielii și al bronșiilor. Cu 24—48 de ore înainte de efectuarea testelor nu se administrează antihistaminice. Corticoizii nu afectează în general rezultatul testelor. T.c. ajută la precizarea diagnosticului de sensibilizare, la urmărirea evoluției bolii, în cursul căreia spectrul alergenic se poate lărgi sau îngusta, precum și la evaluarea succesului unei hiposensibilizări specifice.

Rezultatele t.c. trebuie interpretate în raport cu datele clinice și dacă apar discordanțe între clinică și teste, este util să se asocieze istoricului și inventarului cutanat, testul de provocare bronșică cu acetilcolină sau cu histamină, pentru evaluarea reactivității bronșiilor și dozarea IgE.

Dacă t.c. atestă sensibilizarea față de un alergen, *testul de provocare bronșică* (t.p.b.) constituie singura dovadă certă că alergenul respectiv este cauza astmului, căci prin el se reproduc simptomele bolii. El este indicat în următoarele situații:

— anamneză pozitivă cu teste cutanate negative la alergenul presupus;

— teste cutanate pozitive fără corespondență anamnestică;

— teste cutanate negative sau neinterpretabile din cauza unor anomalii de reacție ale pielii (neurodermită, reacție la histamină vegetativă, urticaria factitia);

— absența paroxismului dispneei observată în unele situații, de ex. în bronșitele alergice profesionale;

— existența clară a unei perioade mai lungi de latență între expunerea la alergii și apariția simptomelor, ca de ex. în astmul produs prin alergeni alimentari ingerați, sau în astmul semitardiv de tip III;

— evaluarea cantitativă și prognostică a unei hiposensibilizări specifice.

T.p.b. este contraindicat în astmul avansat cu repercusiuni asupra funcției pulmonare și cardiace, în formele acute, în astmul cronic și în prezența unei sensibilizări exagerate (dedusă anamnestic) față de un alergen („highest sensitivity type“) (7).

Efectuarea unui t.p.b. cu substanțe nespecifice, ca acetilcolina (metacolina) sau histamina, servește în astm la punerea în evidență a hiperreactivității bronșice nespecifice, caracteristică astmului.

Practicat după o tehnică standardizată și cu precauțiile de rigoare pentru a evita apariția unui acces de astm, t.p.b. constă în inhalarea în concentrații crescînde a soluției de alergen bănuit a fi agentul cauzal, pînă cînd apar modificări ale funcției respiratorii. Cel mai folosit test funcțional respirator, în acest caz, este înregistrarea spirografică a VEMS. Explorarea funcțională se efectuează înainte de provocare și la 5 și 20 de minute după inhalarea alergenului, eventual încă de cîteva ori în timp de 24 de ore pentru detectarea unei eventuale reacții tardive (fig. 5.7).

În cursul t.p.b. se constată o creștere a eosinofilelor în sînge care sugerează participarea lor activă la inflamația alergică.

Un t.p.b. este considerat pozitiv, cînd după inhalarea alergenului se înregistrează o scădere cu cel puțin 15% a VEMS sau o creștere a rezistenței cu peste 50%. Recent s-a descris apariția unui răspuns întîrziat cu caracter ciclic, după t.p.b., sub forma unei scăderi nocturne, timp de mai multe nopți, a VEMS și al cărui mecanism este încă neexplicat. Deși are o valoare mai mare decît testele cutanate, t.p.b. trebuie interpretat și el în corelație cu istoricul și datele clinice.

Pe lîngă anamneză, t.c. și t.p.b., de obicei suficiente pentru diagnosticul alergologic, și prezența frecventă a eosinofiliei sanguine și în spută, au mai fost propuse determinarea IgE în sînge și în special a IgE specifice prin RAST și determinarea eliberării histaminei din leucocitele bazofile care, deși deosebit de utilă, (este testul cu cele mai puțin false rezultate pozitive și negative) nu poate încă deveni o metodă de rutină. 80% din toți alergicii au IgE crescute, iar la 90—100% din ei se pot pune în evidență cu RAST anticorpi alergospecifici IgE.

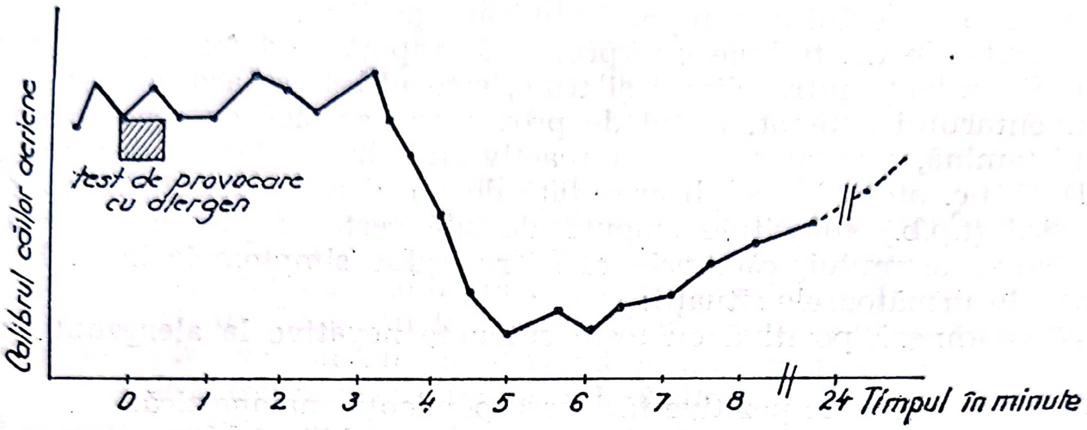


Fig. 5.7. — Timpul scurs ca răspuns la test de provocare cu alergen (reacție tardivă).

Tehnica radioimunoelectroforezei încrucișate oferă în plus noi posibilități de a obține in vitro (diagnostic in vitro) identificarea componenților extractului de alergen care pot reacționa specific cu moleculele IgE ale bolnavului.

Diagnosticul pozitiv al astmului intrinsec se pune pe baza lipsei unei componente etiopatogenice alergice, pe tabloul clinic și sputa mucopurulentă în care pe lîngă neutrofile și eosinofile adesea prezente, examenul bacteriologic după spălarea sputei poate identifica agenții infecțioși în cauză.

Diagnostic diferențial. În unele situații tabloul clinic și paraclinic este mai puțin tipic și poate crea, mai ales cînd bolnavul nu este cunoscut dinainte, dificultăți de diagnostic.

Cel mai frecvent, se pune problema diferențierii de bronșita cronică a unui astm de obicei intrinsec, cu componentă infecțioasă evidentă, problemă cu atît mai dificilă cu cît în bronșita cronică se întîlnesc pînă la 20% reacții alergice care nu conduc, sau încă nu au condus la un astm alergic. Elementul de diferențiere al acestor două bronhopneumopatii obstructive este caracterul obstrucției bronșice, funcțională și reversibilă spontan, sau după bronhodilatatoare în astm și ireversibilă în bronșită, datorită componentelor lezionale ale obstrucției (fibroze, atrofia peretelui bronșic, reducerea țesutului elastic), mai puțin reprezentate în astm. O hiperreactivitate bronșică, pusă în evidență prin t.p.b. cu acetilcolină, pledează pentru astm.

De o importanţă deosebită este uneori diferenţierea insuficienţei ventriculare stîngi cu astm cardiac, ca de ex. într-un infarct miocardic sau într-o hipertensiune arterială. La precizarea diagnosticului ajută asocierea simptomelor cu poziţia orizontală, cardiomegalia, un galop ventricular, sufluri cardiace, raluri subcrepitante la baze, prezenţa unei hipertensiuni arteriale. Radiografia toracală, electrocardiograma, determinările enzimatice sînt obligatorii în asemenea situaţii.

Sindromul astmatiform posttuberculos, considerat de unii ca astm tuberculinic, poate apare relativ frecvent după vindecarea unui proces tuberculos. Prezenţa în istoric a unei tuberculoze pulmonare este importantă pentru diagnostic (v. Sindroamele posttuberculoase).

Pneumotoraxul spontan, embolia pulmonară (în care poate apare uneori şi un bronhospasm şi infarctul pulmonar pot fi confundate, la instalare, cu un acces de astm. Examenul clinic şi radiografic pulmonar în pneumotorax, identificarea cauzelor (flebotromboze gambiere sau tromboze ale venelor din pelvis sau ale flexului prostatic) şi scintigrafia pulmonară izotopică în embolia pulmonară, lămuresc situaţia.

Obstrucţia laringiană (cancer, edem al glotei) sau traheală (compresiuni mediastinale) poate produce dispnee şi wheezing, dar stridorul inspirator este caracteristic, iar laringoscopia şi bronhoscopia aduc informaţiile necesare diagnosticului corect.

Sindromul carcinoid este o cauză neobişnuită de wheezing, episodic, dar asociaţia acestuia cu „flushing"-ul cutanat, diareea şi eliminarea urinară crescută de acid 5-hidroxindolacetic sînt caracteristice.

Pneumonia de iradiere ce poate apare la bolnavi iradiaţi terapeutic, se poate manifesta cu o dispnee astmatiformă.

Rareori o hiperventilaţie intensă, aşa cum se întîlneşte în acidoza metabolică de diverse cauze: diabet, acidoză lactică, intoxicaţii, insuficienţă renală (astm uremic), diaree etc., sau în sindromul de hiperventilaţie de cauză anxioasă cu alcaloză respiratorie şi uneori tetanie, poate simula o dispnee astmatică mai puţin tipică.

Evoluţia astmului este variabilă în funcţie de vîrsta de debut şi de tipul astmului. În general se apreciază că circa 25% din bolnavi se pot aştepta să devină asimptomatici după 2 ani de evoluţie. Rackemann şi Edwards au constatat după vîrsta de 20 de ani o vindecare la 50% din copiii care au avut un astm infecţios (cu teste cutanate negative) şi la 18% din copiii cu un astm alergic. La adulţi, 20% din bolnavii cu astm intrinsec erau vindecaţi după 15 ani de evoluţie, iar 34% au rămas neamelioraţi (29).

Astmul care debutează în adolescenţă sau la vîrste adulte regresează mai puţin uşor ca astmul copilului.

Astmul tardiv, cu apariţie în jur de 50 de ani şi care ar reprezenta 20% din toate cazurile de astm, este rar de natură alergică, evoluează cu episoade bronşitice repetate şi cu o dispnee de efort persistentă între accese, pentru ca după o perioadă variabilă de timp să devină un astm cu dispnee continuă. Această eventualitate, rară în astmul infantil, devine tot mai frecventă şi în astmul extrinsec alergic pe măsură ce se înaintează în vîrstă. În cursul evoluţiei astmului, spectrul factorilor declanşanţi devine tot mai larg datorită faptului că pragul de excitabilitate bronşică scade.

Agravarea astmului se realizează fie prin repetiţia frecventă a acceselor, cu remisiuni incomplete a dispneei între episoadele paroxistice, fie prin suprapunerea unor episoade repetate de infecţie bronşică, care-i dau un aspect clinic de bronşită cronică obstructivă şi cu timpul duc la constituirea unui cord pulmonar cronic.

Pe plan funcţional, sindromul obstructiv tinde să devină permanent, volumul rezidual creşte, hipoxia moderată este frecventă, iar examenele de mecanică ventilatorie arată uneori o creştere a complianţei şi o scădere a presiunii de retracţie elastică, corectabile după un aerosol bronhodilatator. Cu timpul se constituie o insuficienţă respiratorie cronică, la a cărei instalare pot contribui diverşi factori: reacţii alergice severe, infecţii repetate bronhopulmonare, nerespectarea tratamentului.

Evoluţia progresivă a astmului poate conduce la o stare de *invaliditate* a bolnavului, caracterizată prin următoarele *criterii:*

clinice: dispnee zilnică, refractară la tratamentele obişnuite, incapacitate de muncă de mai multe luni în cursul unui an, spitalizări repetate şi prelungite, stări de rău astmatic repetate, corticoterapie de lungă durată cu doză de menţinere de peste 10 mg/zi, necesitatea de injecţii frecvente, predominanţa factorilor declanşatori endogeni, ubicuitari, nespecifici şi psihici, a căror eliminare nu este posibilă, ameliorare redusă după un tratament intensiv şi recidivă rapidă după externarea din spital şi reintrarea în mediul domestic sau familial, inexistenţa unui loc de muncă adecvat, complicaţii severe: cord pulmonar, decompensări cardiace, nevroză gravă;

funcţionale: obstrucţie bronşică pronunţată permanentă, cvasiireversibilă după bronhodilatatoare, cu o creştere a volumului rezidual peste 45$^0/_0$ din capacitatea totală şi semne de insuficienţă respiratorie în repaus, sau după o uşoară solicitare cu un echivalent de 33 W (23).

Complicaţiile care apar în cursul evoluţiei sînt reprezentate de:

— infecţii bacteriene, bronşite acute, bronşectazii, pneumonii care cu timpul pot duce la instalarea unei insuficienţe respiratorii cronice, cu evoluţie spre cordul pulmonar cronic;

— mai rar întîlnite sînt: pneumotoraxul spontan, emfizemul mediastinal şi subcutanat, fracturi de coaste, în cursul unor accese violente de tuse.

Mortalitatea datorită astmului este redusă, în jur de 1—2$^0/_{0000}$.

Cauzele de deces sînt variate, printre factorii implicaţi fiind: abuzul de sedative, folosirea insuficientă a corticoizilor, pneumotoraxul, insuficienţa cardiacă dreaptă. O creştere cu caracter epidemic a mortalităţii între anii 1959—1966 în unele ţări a fost atribuită abuzului de beta-adrenergice în aerosoli, fără însă să se aducă dovezi convingătoare în acest sens.

În astmul infecţios sau intrinsec moartea se poate produce prin asfixie consecutivă obstruării bronşiolelor şi bronşiilor mici prin mucus vîscos şi edem al mucoasei.

În astmul alergic sau atopic, cazuri letale prin şoc anafilactic (medicamentos, înţepături de insecte) sînt cu totul rare.

Decese au fost observate și în sindromul „astm-analgetice“, unde chiar o mică doză de analgetic poate declanșa accese astmatice extrem de grave, în care uneori numai o reanimare promptă și intensivă poate salva viața.

Este de remarcat că decesele neașteptate prin astm survin în majoritatea cazurilor în timpul nopții.

Un risc crescut de deces îl au bolnavii cu obstrucție progresivă a căilor aeriene, cei cu un astm labil, cu variații mari diurne a VEMS, la care evoluția este uneori imprevizibilă și îndeosebi bolnavii cu astm sever care necesită să fie intubați.

Prognosticul variază în funcție de diverse condiții: vîrstă, forma clinică, factori de agravare (infecțioși, cardiovasculari), boli asociate, reactivitatea bolnavului, răspunsul la tratament. Prognosticul este bun la copiii la care începutul astmului a fost în primii 5 ani de viață. Factorii care întunecă prognosticul sînt reprezentați de: complicații infecțioase cronice (bronșectazii), asocieri cu alte boli (panarterită nodoasă, absența sau deficitul de IgA, dermatită atopică), limitarea progresivă a funcțiilor respiratorii și cardiace, astmul cu dispnee continuă și episoade repetate de stare de rău astmatic, astmul sever cortico-dependent. Prognosticul poate fi în unele cazuri incert (astmul labil).

Tratament. Cum un tratament rațional în astm poate varia de la un bolnav la altul, sau chiar de la un acces de astm la altul, principiul de bază este ca tratamentul să fie individualizat, medicul ținînd seama de constituția biologică a bolnavului, de mediul său ambiant fizico-chimic și de condițiile sale personale și familiale.

O relație medic-bolnav astfel structurată permite o terapie complexă mai eficace a unei boli în care multicauzalitatea și variabilitatea de reacție a bolnavului pun adesea probleme dificile de atitudine terapeutică.

Astmul alergic, în raport cu etapele sale fiziopatologice, poate fi influențat terapeutic prin următoarele modalități: (fig. 5.8).

1. Tratament etiologic preventiv, vizînd reacția alergen-anticorp, prin măsuri specifice antialergice.

2. Tratament protector, vizînd inhibiția apariției sau acțiunii mediatorilor intermediari bronhoconstrictori, prin măsuri antialergice nespecifice.

3. Tratament simptomatic, vizînd oprirea sau ameliorarea „reacției inflamator alergice tisulare“ (bronhospasm, edem al mucoasei, discrinie).

4. Influențarea factorilor psihoneurovegetativi.

5. Tratament al urmărilor și complicațiilor (infecții bronșice ș.a.).

Prevenirea expunerii la alergenul cauzal reprezintă o măsură terapeutică ideală, posibilă însă numai pentru unii alergeni profesionali (făină, peri de animale etc.), animale domestice, medicamente, alimente, așternut. Alergia la praf de casă și Dermatophagoides poate fi numai redusă printr-o serie de măsuri: curățirea cu aspiratorul și aerisirea repetată a locuinței, ștergerea prafului cu cîrpe umede, curățirea covoarelor, perdelelor, saltelelor și pernelor, spălarea regulată a rufăriei de pat, înlocuirea pernelor de pene cu perne de plastic, îmbrăcarea saltelelor în plastic, înlăturarea animalelor din casă, îndepărtarea igrasiei, locuință orientată spre sud sau sud-est, cu mobilă puțină. În unele cazuri se poate utiliza aerul condiționat. În cazuri extreme profilaxia cauzală poate merge pînă la schimbarea locuinței, a localității (alergie la polen) sau a profesiunii.

Profilaxia cauzală este însă practic imposibilă pentru alergenii ubicuitari și la bolnavii atopici, la care alergenii capabili de a provoca accesul sînt numeroși și variați.

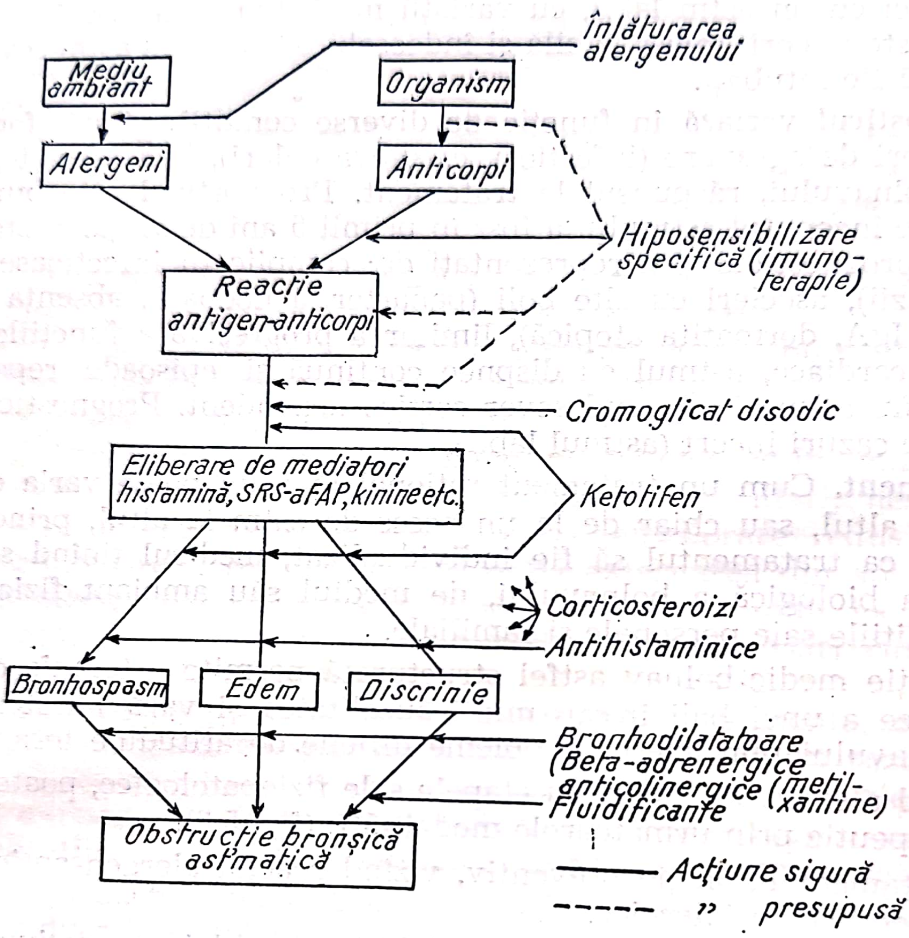

Înlăturarea alergenului
Mediu ambiant
Organism
Alergeni
Anticorpi
Hiposensibilizare specifică (imunoterapie)
Reacție antigen-anticorpi
Cromoglicat disodic
Eliberare de mediatori histamină, SRS-a FAP, kinine etc.
Ketotifen
Corticosteroizi
Antihistaminice
Bronhospasm
Edem
Discrinie
Bronhodilatatoare (Beta-adrenergice anticolinergice (metil-xantine)
Fluidificante
Obstrucție bronșică astmatică
Acțiune sigură
„ presupusă

Fig. 5.8. — **Mijloace terapeutice și locul lor de acțiune în complexul etiopatogenic al astmului.**

În astmul polenic este utilă o cură heliomarină în perioada iulie-august, contactul cu polenul fiind redus în climatul marin. În astmul prin fungi, locuința va trebui să fie uscată, luminoasă, bine aerată.

O măsură preventivă, care vizează hiperreactivitatea bronșică a astmaticului, este evitarea expunerii la diverșii factori care o pot influența negativ: fumul, fumul de tutun (fumatul este interzis), ceața, iritanții mucoasei nazale, schimbările bruște de temperatură.

În astmul profesional, pe lîngă măsuri diverse de reducere a alergenelor la locul de muncă, sînt obligatorii examenul medical la angajare (pentru a îndepărta pe subiecții cu boli bronhopulmonare preexistente și pe cei cu răspuns crescut la praf) și examenul medical periodic al muncitorilor în vederea depistării celor sensibilizați și cu boala în stadiu cît mai precoce, pentru tratarea, urmărirea și eventual schimbarea lor de la locul respectiv de muncă.

Hiposensibilizarea specifică denumită şi imunoterapie constă în administrarea, de obicei pe cale subcutană, a unor doze subclinice progresiv crescînde din alergenul provocator al astmului, care poate realiza o scădere sau o dispariţie a sensibilităţii la acest alergen. Este indicată numai în cazul cînd alergenul cauzal, bine demonstrat, face parte din alergenii imposibil de înlăturat (polenuri, praf de casă şi de Dermatophagoides, fungi, unii alergeni profesionali: făină şi praf de cereale, peri de animale, praf de textile sau de lemn).

Contraindicaţiile sînt reprezentate de unele bronhopneumopatii, în special bronşectazii, tuberculoză, emfizem şi de boli generale grave, care au la bază un mecanism autoimun.

Mecanismul de acţiune al hiposensibilizării, care se adresează răspunsului imun şi realizează o toleranţă imună relativă faţă de alergenul cauzal, este complex şi incomplet elucidat; sînt discutate următoarele efecte:

— epuizarea limfocitelor T ajutătoare sau a limfocitelor B (toleranţă clasică), prin administrare repetată de antigen;

— stimularea limfocitelor T supresoare, care frînează limfocitele B producătoare de IgE (În cursul hiposensibilizării IgE scade progresiv);

— scăderea reactivităţii celulelor bazofile cu reducerea eliberării de histamină;

— producţie de anticorpi specifici IgG;

— creşterea de IgAS şi IgG (constatată în secreţia nazală) după imunoterapie, care ar micşora permeabilitatea pentru alergeni a mucoaselor respiratorii;

— apariţia de antiidiotipuri (anticorpi dirijaţi împotriva componentelor specifice ale imunoglobulinelor), care ar putea să frîneze producţia componentelor imune patogene (De Weck).

Se admite în general că hiposensibilizarea induce o producţie de anticorpi blocanţi de tip IgG, suficienţi pentru ca la o expunere ulterioară de alergen, aceştia să-l fixeze, blocînd astfel reacţia mediată prin anticorpii IgE. Nefiind complet lipsită de riscuri, mai ales în astmul atopic, hiposensibilizarea trebuie practicată numai de medic.

Durata medie de tratament este de 2—3 ani, hiposensibilizarea putînd fi practicată presezonier sau cosezonier în astmul polenic, sau perenial.

Practicată cu respectarea tuturor regulilor, hiposensibilizarea dă rezultate bune în circa 80% din astmul polenic şi în 55—70% în alergia la praf de casă, Dermatophagoides sau fungi.

În cazurile de astm sever în care mecanisme infecţioase joacă un rol, se poate încerca un autovaccin care poate da rezultate favorabile în 50—70% din cazuri. Este contraindicată la pacienţii cu cataractă, dată fiind posibilitatea unei cataracte anafilactice, mai ales la atopici.

O concepţie nouă, încă teoretică, care deschide noi perspective de terapie etiologică, este cea propusă de Hamburger şi Stanworth, după care prin injectarea de fragmente Fc obţinute din molecula de IgE se blochează receptorii IgE ai mastocitelor, făcînd imposibilă unirea prin bridging a alergenului cu anticorpii IgE.

O acţiune protectoare cu caracter preventiv care nu intervine pe reacţia antigen-anticorp, ci pe mastocite şi mediatorii lor bronhoconstrictori, este realizată de Cromoglicatul disodic (CGDS) şi de Ketotifen.

Cromoglicatul disodic (CGDS) (Intal, Lomudal) lucrează direct pe mastocite, împiedicînd degranularea celulelor și eliberarea de mediatori (histamină, SRS-A). Pentru explicarea mecanismului său de acțiune au fost propuse 2 ipoteze:

— influențarea permeabilității membranei mastocitului și prevenirea intrării de ioni de Calciu în celulă, și

— inhibiția fosfodiesterazei AMPc.

În final, CGDS duce la o stabilizare a membranei mastocitului, degranularea sa și eliberarea de mediatori fiind oprită.

CGDS nu are nici un efect direct spasmolitic sau antiinflamator, dar administrat înaintea expunerii la alergenul cauzal, previne accesul de astm și inhibă atît reacția imediată de provocare bronșică cu alergeni, cît și pe cea tardivă. El are de asemenea un efect de lungă durată asupra hiperreactivității bronșice, probabil ca o consecință indirectă a capacității sale de a bloca reacția astmatică tardivă. Considerăm că CGDS are următoarele principale indicații: — astmul alergic sezonier, atît cel de primăvară-vară (polenic), cît și cel de toamnă (spori de mucegaiuri, molii);

— rezultatele cele mai bune se obțin în astmul extrinsec atopic, care în forma sa pură este predominant la tineri;

— astmul tratat cronic cu corticosteroizi, dacă a survenit o complicație severă (ex.: astm plus psihoză cortizonică etc.);

— astmul în cursul gravidității;

— astmul copilului.

CGDS posedă o acțiune protectoare certă și în astmul indus prin exercițiu (în 60—80% din cazuri) și în sindromul „astm-analgetice".

În astmul intrinsec rezultatele sînt puțin satisfăcătoare, dar o încercare poate fi făcută.

Se administrează sub formă de capsule cu pulbere cu ajutorul unui „spinhaler" în doză de 4 capsule pe zi la 4—6 ore interval și mai recent și sub formă de soluție pentru aerosoli. Acțiunea sa începe la circa 15 minute după inhalare și este deplină după 30 de minute.

Iritația posibilă a mucoasei produsă prin inhalarea pulberei poate fi prevenită printr-o inhalare prealabilă a unui bronhodilatator.

Ketotifenul (Zaditen), un derivat cicloheptatiofenic, este lipsit de efect, ca și CGDS, pe accesul de astm odată declanșat, are un efect preventiv și proprietăți superpozabile CGDS. El inhibă fosfodiesteraza AMPc, împiedicînd degradarea acestuia și se opune eliberării de histamină din mastocite, fiind un blocant al receptorilor histaminergici. Se administrează per os, în gelule a 1 mg dimineața și seara. Ca profilactic acționează concomitent și pe conjunctivita alergică, precum și în astmul indus prin exercițiu. Folosirea sa mai îndelungată duce la o scădere a hiperreactivității bronșice.

Tratamentul simptomatic de bază al oricărei forme de astm, indiferent de gravitatea sa, constă în administrarea de bronhodilatatoare, care sînt reprezentate de beta-adrenergice, anticolinergice (atropina și derivații ei) și metilxantine (derivați ai teofilinei) (36); la acestea în formele mai greu influențabile se adaugă corticosteroizii.

Beta-adrenergicele sînt derivați ai adrenalinei, ea însăși folosită încă uneori în accesul de astm (0,3—0,5 ml sol. 1‰, inj. s.c. 1—3 ori la intervale de 30—60 minute). Prezența unor efecte cardiovasculare adverse, a impus căutarea de noi derivați, cu asemenea efecte mai reduse. Substanțele din „generația a II-a“ obținute, isoprenalina (Aludrin) și orciprenalina (Alupent), deși au reprezentat un progres, mai provoacă o tahicardie datorită stimulării beta-receptorilor cardiaci (beta-1-receptori). Derivații din a „III-a generație“ stimulanți cu precădere ai beta-2-receptorilor bronșici: terbutalinul (Bricanyl), fenoterolul (Berotec), salbutamolul (Ventolin, Sultanol) și clenbuterolul (Spiropent), sînt folosiți cu precădere în aerosoli dozați; în această formă și în dozaj corect (4×2 inhalații/zi) sînt practic lipsiți de efecte cardiovasculare. Sub formă de spray dozat ei dilată bronșiile în doze care aproape că nu realizează o concentrație sanguină măsurabilă.

Acțiunile beta-adrenergicelor sînt multiple:

— stimularea sistemului adenilciclază-AMPc, cu creșterea AMPc din celula musculară bronșică, contribuind prin aceasta și la inhibarea eliberării de histamină după expunerea la alergen;

— relaxarea directă a musculaturii netede bronhiolare, opunîndu-se efectelor mediatorilor bronhospasmogeni;

— stimulare a mecanismului de epurare mucociliar bronșic;

— acțiune antihistaminică, prin inhibiție competitivă a histaminei la nivelul receptorilor musculaturii netede;

— inhibiția degranulării mastocitelor.

Reacții adverse posibile după supradozajul de inhalații sau după administrare orală sau parenterală, sînt reprezentate de: tremurături digitale, nervozitate, neliniște, palpitații, tahicardie, creșterea debitului cardiac, a consumului de O_2 miocardic și a tensiunii arteriale, aritmii atriale sau ventriculare, crampe musculare, excitație de tuse după inhalare. Ele dispar adesea spontan după cîteva zile, sau prin reducerea dozei, ori schimbarea căii de administrare. Uneori se observă o agravare a dispneei, prin creșterea vîscozității mucusului bronșic, pentru care este util a folosi după spray, alți inhalanți fluidifianți ai sputei (inclusiv aerosoli salini). Trebuie ținut seama de asemenea de creșterea fluxului sanguin la nivelul suprafețelor pulmonare rău aerate, cu accentuarea posibilă a hipoxemiei și mai ales de apariția unei toleranțe sau rezistențe la medicament, cu răspuns diminuat la dozele uzuale (mai puțin evidentă la copii) și care dispar după încetarea tratamentului.

În accesul de astm nu se folosesc mai mult de 4 inhalații în 30 de minute, iar în tratamentul de durată nu mai mult de 8—10 pe zi.

Pentru a obține o bronhodilatație cvasicontinuă, inhalarea se repetă la 6—8 ore (4×1—2 aspirații pe zi). Bolnavul trebuie bine informat cu privire la riscurile folosirii abuzive a beta-adrenergicelor. În prezența unui tratament asociat cu antibiotice macrolide (Eritromicină), doza de beta-adrenergice se reduce la jumătate.

Anticolinergicele. Atropina produce o bronhodilatare prin micșorarea GMPc intracelular datorită inhibării competitive a acțiunii acetilcolinei pe receptorii acetilcolinici de pe mastocite și celulele musculare bronșice. Administrată i.v. (0,5 mg) provoacă tahicardie, uscăciunea gurii, îngroșarea secrețiilor bronșice și inhibarea mișcării cililor vibratili, cu dificultate de expectorație și predispoziție la infecții bronșice.

Bromura de ipratropium (Atrovent), ester al acidului tropic, recent introdusă în terapie, este practic lipsită de toate efectele adverse ale atropinei și de contraindicații și se folosește ca aerosol dozat. Acțiunea sa ceva mai slabă decît a beta-adrenergicelor o indică în formele mai ușoare de obstrucție bronșică. Ea reprezintă o bună alternativă în cazurile de hipersensibilitate la beta-adrenergice. Combinarea beta-adrenergicilor cu anticolinergicele nu are efect sinergetic.

Metilxantinele. Teofilina și derivații săi teofilinetilendiaminici (Eufilin, Miofilin) au pe lîngă efectul bronhodilatator atribuit inhibării fosfodiesterazei AMPc și alte acțiuni: inotropă și cronotropă miocardică, analeptică respiratorie, diuretică. Ca și beta-adrenergicele, ele scad rezistența vasculară pulmonară și pot accentua neomogenități ale ventilației și perfuziei, cu hipoxemie. În obstrucțiile bronșice severe, contribuie, printr-o normalizare a echilibrului acido-bazic, la restabilirea răspunsului la beta-adrenergice. Pe cale orală, metilxantinele produc iritații gastrice și au o acțiune mai slabă și de scurtă durată, dezavantaje reduse în preparatele cu acțiune prelungită (Euphyllin retard). Metilxantinele se folosesc mai mult pe cale intravenoasă, nu atît în accesul de astm simplu, în care beta-adrenergicele în spray sînt mai ușor maniabile și au o acțiune mai rapidă, dar mai ales în accesele mai severe și în starea de rău astmatic. Acțiunea bronhospasmolitică optimă se obține la concentrații de teofilină în ser ce variază între 10—20 mg ‰. Doza necesară în acest scop este la adult în medie 13,4±4,2 mg/kg corp. Pentru suprimarea unui acces de astm este necesar ca nivelul sanguin al teofilinei să ajungă la 10 µg/ml în 30 de minute. Doza nu trebuie să depășească 1 g/24 ore, sau 0,5 mg/kg/oră.

Doza toxică și cea terapeutică fiind apropiate și existînd totodată diferențe mari individuale de eliminare, s-a propus pentru optimizarea rezultatelor și evitarea efectelor adverse determinarea concentrației sanguine de teofilină în cursul tratamentului.

Reacții adverse posibile ale metilxantinelor, ce apar mai ales după supradozări, sînt reprezentate de: greață, vărsături, tahicardie și tulburări nervoase centrale: amețeli, neliniște, anxietate, stări de excitație, cefalee, insomnie și uneori scăderea PaO_2. În condiții de hipoxie pot provoca extrasistole ventriculare, iar în administrarea rapidă i.v. au fost citate la bolnavi cu miocardoscleroză, cazuri de oprire a cordului.

Contraindicații relative ale metilxantinelor sînt: hipertiroidismul și tireotoxicoza, epilepsia, infarctul miocardic, cardiomiopatia hipertrofică obstructivă, tahicardii.

Efectul bronhodilatator al metilxantinelor este mai slab ca al beta-adrenergicelor, dar unii non-responsivi la acestea, răspund bine la metilxantine.

Asocierea lor cu beta-2-adrenergicele are ca efect o potențializare a bronhospasmolizei, cu reducerea efectelor adverse și este indicată în cazurile cu o bronhoobstrucție mai severă; un efect aditiv se obține și prin asocierea teofilinei cu efedrina. Preparatele combinate nu sînt în general recomandabile, deoarece au dezavantaje: subdozarea componentelor active, compoziție adesea insuficient cunoscută, imposibilitatea unei dozări individuale.

Prostaglandinele cu acțiune bronhodilatatoare sînt deocamdată de interes teoretic. PGE_2 cu acțiune bronhodilatatoare intensă, aplicată în aerosol, poate fi utilă în starea de rău astmatic, cînd beta-adrenergicele nu sînt eficiente, dar puternica excitaţie tusigenă pe care o provoacă îi limitează întrebuinţarea.

Blocanţii alfa-receptorilor adrenergici sînt bronhodilatatori potenţiali. S-a descris pentru fentolamină un efect bronhospasmolitic asociat cu o dilatare a arterelor pulmonare, dar efectele sale adverse, în parte parasimpaticomimetice, îi fac utilizarea în astm discutabilă.

Corticosteroizii sînt indicaţi în astm, atunci cînd măsurile terapeutice uzuale nu au putut controla simptomele; în cele mai multe cazuri, dispneea severă (starea de rău astmatic) şi insuficienţa respiratorie constituie indicaţiile principale; indicaţia secundară constă în astmul cu dispnee continuă şi hipersecreţia cu obstrucţie bronşică. Mecanismul lor de acţiune nu este încă complet elucidat, dar sînt discutate mai multe posibilităţi:

— acţiune antiinflamatorie, cu scăderea edemului mucoasei;

— inhibiţia secreţiei mucoase bronşice;

— scăderea vîscozităţii secreţiei bronşice în cursul accesului;

— stimularea producţiei de adenilciclază, cu efect permisiv pe betastimulare;

— influenţă inhibitorie directă, ca şi cea a teofilinei, pe degradarea AMPc;

— creşterea numărului de receptori beta-adrenergici pe celulele musculare bronşice;

— acţiune posibilă pe factorul surfactant;

— inhibarea acţiunii prostaglandinelor bronhoconstrictoare ($PGF_{2}\alpha$).

Căile de administrare ale corticosteroizilor sînt multiple: per os, inhalaţii (topice), i.m. şi i.v.

Conduita de administrare a corticoizilor este în general următoarea:

— Început cu doze mai mari (obişnuit 50—60 mg Prednison/zi) în primele 4—7 zile.

— Reducerea progresivă a dozei cu 5 mg la 5 zile interval pînă se ajunge la 15 mg/zi, apoi cu cîte 2,5 mg la intervale de 10 zile şi apoi cu cîte 1,5 mg la 10 zile, pînă se ajunge la 5 mg (cea mai mică doză de întreţinere).

— Dacă este posibil, suprimarea tratamentului per oral şi la nevoie înlocuirea cu corticoizi topici pentru tratament de durată.

— Cînd suprimarea nu este posibilă, se va continua cu doze de 5—15 mg în funcţie de starea pacientului.

Doza zilnică poate fi luată toată la orele 6—8 dimineaţa, iar la bolnavii care au simptome nocturne, va fi împărţită în două: dimineaţa şi seara.

Pentru tratamentul de lungă durată se va căuta doza utilă cea mai redusă, care trebuie să fie sub pragul de Cushing (10 mg Prednison/zi), asociindu-se dacă este necesar corticoizi topici şi droguri bronhodilatatoare. Administrarea în zile alternînde a dozei duble, dacă este posibilă, reduce reacţiile adverse.

Cînd tratamentul este obligatoriu a fi cronic, sau cînd există o intoleranţă pentru corticoizii per orali, se poate utiliza un preparat depozit pe cale i.m. (Volon A 40 mg sau Volon A 80 mg) la 35—40 zile interval, sau chiar mai rar, dar acţiunea sa este mai puţin sigură şi statornică. Apariţia în cursul tratamentului de lungă durată a unor situații de stress (accident, operații), impune creșterea dozei de corticoizi.

Corticoizii cu aplicare topică, de tip beclomethason 17, 21-dipropionat (Sanasthmyl, Viarox), betamethason-17-valerat sau dexamethason-21-isonicotinat (Auxiloson) se administrează prin aerosol dozat, în inspir adînc; dozele uzuale, de 400 μg/24 ore nu produc reacții sistemice. Efectul lor se datorește creșterii de AMPc la locul de contact și inhibării eliminării de histamină din mastocite. Asocierea tratamentului prin aerosoli cu cel sistemic (Prednison) permite reducerea completă sau pînă la jumătate a Prednisonului la un număr însemnat de bolnavi. Dacă doza suficientă de Prednison per oral este 5 mg, este indicat să fie înlocuită cu corticoizi în aerosol (4×2 inhalații/zi). Pentru a pătrunde cît mai profund în căile respiratorii se recomandă, înaintea inhalației de corticoizi, o inhalație cu un bronhodilatator în aerosol dozat. Ca reacții secundare după corticoizii în inhalație au fost citate disfonia, apariția de afte bucale și uneori o candidiază orală, mai frecvente cînd se folosesc doze mari (1 200—1 800 μg/zi).

Tratamentul cu ACTH în astm nu prezintă nici un avantaj.

Influențarea componentei psihice, variabilă de la caz la caz, se face în funcție de ponderea ei, fie printr-o psihoterapie obișnuită — în care relația pacient-medic și instruirea pacientului cu privire la cauzele bolii sale, măsurile de prevenire, folosirea rațională a medicamentului și efectele lor adverse, au o importanță majoră — fie în unele cazuri și prin asocierea unei mediații psihotrope (sedative sau tranchilizante de tip Diazepam, Napoton) fixate de medicul curant singur, sau uneori în consult cu un psihiatru.

Alte medicații sau măsuri terapeutice folosite sau discutate în astm:

— Antihistaminicele, deși teoretic indicate, nu au un rol important, probabil datorită faptului că histamina nu este singurul și nici cel mai important mediator bronhoconstrictor eliberat din mastocite. Uneori ele pot agrava bronhospasmul, prin creșterea uscăciunii mucoaselor și a vîscozității sputei. Recent au fost comunicate unele rezultate favorabile în astmul alergic cu Tavegyl-spray (Kunkel) și cu Histaglobin (1 fiolă la 4 zile s.c.) care imunizează contra histaminei.

— Cunoașterea unor mecanisme imune în astm a deschis calea influențării terapeutice a răspunsului imun. Au fost propuse astfel:

— factorul de transfer, cu care Khan și col. au obținut rezultate favorabile în cazuri de astm sever cu infecții frecvente;

— plasmafereza, care poate ameliora unele cazuri de astm sever rezistent la terapie uzuală;

— levamisolul, interferonul, extrase de timus, timosina, ca imunostimulanți nespecifici.

Se discută de asemenea readucerea la normal a producției crescute de IgE, prin factori supresori ai IgE sau prin inducerea de celule specifice supresoare a IgE.

— Fluidificante ale secreției bronșice sînt folosite pentru combaterea discriniei. Hidratarea adecvată parenteral și per os este o condiție de bază în astmul sever. Umidificarea aerului (pînă la 70%) din încăperi și a oxigenului sînt deosebit de utile.

Ca medicamente sînt folosite Bromhexin (Bisolvon), per os (3×2 dragele sau 3×8 ml soluție pe zi), sau parenteral și mai puțin expectorantele cu Iod, glicerilguajacolat sau cele vegetale. Agenții mucolitici de tipul N-acetilcisteinei și S-carboximetilcistinei pot fi iritanți pentru mucoasa respiratorie și induce un bronhospasm.

Antitusivele vor fi folosite numai în tusele neproductive; altfel ele exagerează discrinia.

— Măsuri fizice: drenajul de postură, percuțiile toracice gimnastica respiratorie și însușirea unei tehnici de tuse (ex. „tuse staccato"), pentru a obține o expectorare eficientă a secrețiilor mucoase, sînt indicate în cazurile cu infecție bronșică, cu mucus vîscos și tenace, dar necesită obligatoriu participarea activă și corectă a bolnavului. Exercițiile de relaxare care pregătesc bolnavul să suporte mai ușor un acces de dispnee sau chiar să-și stăpînească un acces ușor, sînt și ele utile.

— Tratarea infecției bronșice, cînd este prezentă, se face cu sulfamide (Biseptol, Septrin 2×2 tablete/zi) sau cu antibiotice în funcție de antibiograma (v. tr. bronșitei cr.). Tratamentul cu vaccinuri microbiene (auto- sau „stock") pare a fi util în circa 50% din cazurile de astm intrinsec.

Bicarbonatul de sodiu este uneori util în astmul refractar sau sever, în care acidoza poate reduce acțiunea beta-adrenergicelor și catacolaminelor în general.

— Glomectomia carotidiană propusă de Nagayama s-a dovedit ineficace cînd este unilaterală, iar cea bilaterală crește riscul unor episoade repetate de hipoxemie.

— Speleoterapia, practicată mai mult în saline, exercită efecte favorabile datorită atmosferei locale: saturare în vapori de apă, sărăcie de particule în suspensie (de o mie de ori mai puține ca în atmosfera unui mare oraș), concentrația mai mare de ioni de calciu, care ar acționa spasmolitic și expectorant, tensiune mai ridicată a CO_2, care crește volumul respirator în medie cu 1,5 l. Rezultatele favorabile, obiective și subiective, obținute în România (Praid, Slănic-Prahova, Tg. Ocna) și în alte țări, arată o ameliorare la mai mult de 2/3 din bolnavii astmatici.

— Climatoterapia, la munte sau la mare, are efecte favorabile datorită numărului redus de alergeni din atmosferă. La altitudini mai mari, gazele sanguine scad și prin diminuarea CO_2 și eliminarea sa mai ușoară, apare o ameliorare subiectivă. Este probabil că și stimularea suprarenalelor cu o producție crescută de glicocorticoizi, să contribuie la efectele favorabile observate.

În accesul simplu de astm, aerosolul dozat cu un beta-adrenergic este suficient, în doză de 1—2 aspirații, repetat dacă este nevoie de 3—4 ori pe zi. Dacă accesele se repetă, sau se prelungesc, administrarea de Miofilin Og, 24 i.v. lent este utilă. În astmul de durată este uneori necesară alternarea de beta-adrenergice cu Atrovent pentru înlăturarea obstrucției, de corticoizi topici împotriva inflamației și eventual de CGDS pentru stabilizarea mastocitelor.

Tratamentul stării de rău astmatic trebuie efectuat numai în spital și dacă este posibil în condiții de terapie intensivă.

Înaintea instaurării tratamentului este obligatoriu un examen clinic pulmonar, cardio-vascular (puls paradoxal), neuro-psihic (dezorientare, stare confuză), turgorul cutanat, și paraclinic: radiologic toracic (excluderea unui penumotorax, modificări infiltrative), ECG, VEMS, gazele sanguine, starea electroliților, hematocritul și leucograma (leucocitoză, eozinofilie).

Tratamentul, în linii generale, constă în:

— Oxigen, 2—4 l/min, pe sondă nazală, intermitent, sub controlul gazelor sanguine.

— Miofilin (Aminofilin) în injecție i.v. lentă 0,24—0,48 g, urmată de instalarea unei perfuzii cu pînă la 1,500 g/24 ore. Determinarea concentrației sanguine de teofilină este deosebit de utilă pentru a menține concentrația utilă (10—20 mg ‰) și a evita efectele adverse.

— Corticoizi: inițial, în funcție de gravitatea stării, Hidrocortizon hemisuccinat 250 mg sau metilprednison (Urbason) 250 mg și continuînd cu pînă la 1—3 g/zi (250—500 mg la 4 ore). Se asociază din prima zi și Prednison per os care va fi continuat circa o săptămînă (cu reducerea descrescîndă a dozei). O protecție a mucoasei gastrice cu un antiacid este utilă.

— Beta-adrenergice: salbutamol 500 mg i.m. la 4—6 ore, sau terbutalin 0,5 ml × 4/zi, s.c.

— Substituție de lichide: 2—3 litri/24 ore, sub controlul presiunii venoase.

— Corecția echilibrului acido-bazic.

— Antibiotice: Tetracicline sau Ampicilină (atenție: alergie la penicilină).

— Fluidifiante ale secrețiilor bronșice: Bromhexin (Bisolvon) 1—2 fiole i.v. de mai multe ori pe zi, sau aerosol 1 ml soluție diluat 1 : 1 cu apă distilată, de 2—3 ori/zi.

— Sedare cu fenotiazine, tranchilizante, barbiturice, cu atenție și sub controlul funcției respiratorii; 5—10 mg Diazepam i.v. acționează anxiolitic și sedativ, fără a deprima centrul respirator.

— Tonicardiace cînd sînt indicate (atenție: hipoxemia crește sensibilitatea la digitalice, cu posibile tulburări de ritm).

Dacă măsurile de mai sus nu s-au dovedit eficace, se recurge la intubație traheală, cu aspirația secrețiilor bronșice, și dacă este cazul, spălături bronșice și în ultimă instanță, respirație asistată sau controlată; criteriile pentru aceasta sînt: scăderea frecvenței și profunzimei respirației, cu epuizare progresivă, semne de insuficiență cardiacă dreaptă acută, tahicardie și faze de aritmie, creșterea TA, cu cădere ulterioară, PaO_2 sub 50 mmHg cu toată administrarea de O_2, creșterea $PaCO_2$ peste 50 mmHg și scăderea pH sanguin (acidoză respiratorie). Scopul respirației artificiale este de a cîștiga timp (uneori numai cîteva ore), pînă cînd terapia medicamentoasă ameliorează mecanica respiratorie și mușchii inspiratori pot asigura o ventilație alveolară satisfăcătoare. În cursul ei este necesară o sedare de scurtă durată (ex. cu Atosil sau Diazepam).

Recuperarea astmaticului este posibilă în anumite condiții:

— bolnavii trebuie selecționați de către un grup de specialiști: pneumolog cu cunoștințe de alergologie, internist, psiholog, specialist în balneofizioterapie și recuperare medicală, pediatru (pentru copii);

— complianța bolnavului, care „trebuie să vrea“ să ajungă la recuperare;

— alegerea localității, a ocupației, a metodelor cele mai adecvate de relaxare și gimnastică respiratorie, a școlarizării chiar pentru copii;

— evitarea dependenței bolnavului de grupul de lucru.

Experiențele din țara noastră prin cura la Govora (27) și pe litoralul marin (28) sau prin cura la Slănic precum și cea din alte țări, sînt încurajatoare, în sensul că se poate obține la unii bolnavi o ameliorare evidentă nu numai a crizelor de dispnee, ci și a hiperreactivității bronșice.

BIBLIOGRAFIE

1. **Barnes P.** și colab. — New Engl. J. Med., 1980, **303**, 5, 263—267.
2. **Bernstein I. L.** și colab. — J. Allerg. Clin. Immun., 1972, **50**, 225—231.
3. **Boushey H. A.** și colab. — Amer. Nev. resp. Dis., 1980, **121**, 2, 389—393.
4. * * * — Editorial, Another Look at Asthma, Brit. med. J., 1977, 2, 414—416.
5. **Fedoseev G. B., Fillipov W. L.** — Z. Erkr. Atm. org., 1979, **152**, 240—246.
6. **Fuchs E.** — Immunologische Phänomene bei Asthma bronchiale, Ther. Woche, 1980, **30**, 6 630—6 637.
7. **Fuchs E., Thiel Cl.** — Inhalative Provokationstest mit Allergenen, Ther. Wocher, 1979. **29**, 3 630—3 633.
8. **Gronemeyer W.** — Das sogennante „Analgetika"—Asthma, Ther. Woche, 1979, **29**, 3 698—3 707.
9. **Guenther Cl., Welch M. H.** — Pulmonary Medicine, Lippincott Co. J. B. Philadelphia—Toronto, 1977.
10. **Hernandez E.** și colab. — Asthma in pregnancy: current concepts, Obstet. Gynecol., 1980, **55**, 739.
11. **Holle J. P., Magnussen H.** — Lungenfunktionsdiagnostik beim Asthma bronchiale, Ther. Woche, 1980, **30**, 6 646—6 656.
12. **Howell S. B. L.** — Asthma, a clinical view in identification of asthma, (sub red.) Porter R., Hirch J., 1971.
13. **Iamandescu B.** — Corelații psiho-somatice în astmul bronșic, **Teză de doctorat**, I. M. F. București, 1980.
14. **Jäger L.** — Neue Gasichtspunkte in der Pathogenie und Therapie des Asthma Bronchiale, Z. Ges. Inn. Med., 1978, **11**, 6, 59—63.
15. **Khan A.** — The syndrome of asthma, recurrent viral infections and T-cell-immunodeficiency, Ann. Allergy, 1979, **46**, 69—72.
16. **Kordash T. R.** și colab. — J. Allerg. Clin. Immun., 1978, **61**, 438—454.
17. **Lamaze B.** și colab. — Scintigraphie pulmonaire au Xenon 133 intraveineux dans l'asthme. Ann. méd. Nancy et de l'Est, 1980, **19**, 395—399.
18. **Leigh D., Marley E.** — Bronchial Asthma, Pergamon Press Ltd., Oxford, 1967.
19. **Lisboa Carmen** și colab. — Is extrathoracic sirway obstruction important in Asthma? Amer. Rev. resp. Dis., 1980, **22**, 1, 115—121.
20. **Magnussen H., Krück F.** — Klinische Aspekte beim Asthma bronchiale Ther. Woche, 1980, **30**, 41, 6 622—6 630.
21. **McFadden E. R.** — Exercise-induced Asthma, Amer. J. Med., 1980, **68**, 471—472.
22. **Meister W.** — Risikofaktoren bei Asthma bronchiale. Z. ärztl. Fortbild, 1979, **73**, 5, 222—225.
23. **Meister W.** — Invalidität bei Asthma bronchiale, Z. Erkrank. Atm. org., 1978, **151**, 50—54.
24. **Păun R., Popescu I. Gr., Jelea Al.** — Astmul bronșic, Ed. medicală, București, 1974.
25. **Newman-Taylor A. J.** — Occupational Asthma, Thorax, 1980, 35, 241—249.
26. **Popescu I. Gr.** și colab. — Contribution to the study of geographical distribution of asthma and hay fever in Romania, Allergol. Immunopath., 1974, **11**, 423—428.
27. **Popescu I. Gr. Jianu E., Nastase I.**, — Reabilitarea astmului bronșic în stațiunea Govora-Băi, Med. int. Buc., 1974, **1**, 23—32.

6.

BRONȘIECTAZIA

Definiție: Bronșiectazia este creșterea patologică și ireversibilă a calibrului uneia sau mai multor bronhii, datorită distrugerii componentelor elastice și musculare ale peretelui și avînd ca principale manifestări clinice supurația și/sau hemoptizia (4, 16, 17).

Istoric. În 1878 Grancher atrage atenția că bronșiectaziile tuberculoase nu sînt rare. În 1880 Grawitz susține teza originii congenitale a bronșiectaziei polichistice, care a fost subliniată apoi de Barlow și Brad în 1890. În 1904 Couvelaire a descris un făt cu bronhii dilatate, argument important in favoarea bronșiectaziilor congenitale. În 1927 Sergent, Cottenot și Couvreux arată rolul sclerozei pleuropulmonare în geneza bronșiectaziilor. În același an, Duken și Wiese publică studii clinice și patogenice privitoare la bronșiectaziile copiilor. În 1932 Nounier-Kuhn face prima descriere a traheobronhomegaliei, iar în 1933 Kartagener descrie sindromul care îi poartă numele. În 1938 Anderson a identificat fibroza chistică pancreatică ca o boală cu răsunet asupra întregului organism. În 1942, Tannenberg și Pinner provoacă experimental bronșiectazii la iepure prin obstrucție bronșică. În 1944 Faber discută relația dintre fibroza chistică a pancreasului și bronșiectazie. În 1949, Liebow, Hallas și Lindskog descriu ectaziile arterelor bronșice și anastomozele acestora cu arterele pulmonare, în bronșiectazie. În 1950 Lecs prezintă relația dintre tusea convulsivă și bronșiectazie, iar Jones, Peck, Woodruff și Willis au arătat că, din 34 copii cu obstrucție bronșică, la 24 s-au dezvoltat bronșiectazii.

Etiologie. Ca origine, dilatațiile bronhice sînt *congenitale* și *dobîndite;* în practică însă, diferențierea lor nu este simplă și în multe situații adevărata cauză rămîne neprecizată.

Cauzele „congenitale“ sînt prezente în două grupe de boli (fig. 1). În prima se încadrează traheobronhomegalia, sindromul Williams-Campbell, boala polichistică, atrezia sau absența arterei pulmonare, sechestrația pulmonară și hipoplazia limfatică. Din a doua grupă fac parte mucoviscidoza, deficitul de alfa-1-antitripsină, deficitul de gama-globuline, sindromul Kartagener, sindromul Mounier-Kühn, boli ale neutrofilului sau macrofagului alveolar, ș.a. Unele dintre ele au o semnificație clinică mai mare.

Sindromul Williams-Campbell se caracterizează prin deficitul sau absența cartilagiului bronșic, ceea ce determină dilatații generalizate, cu o dinamică bronșică mult alterată. Apariția sindromului la frați și surori este un indiciu de boală familială, iar prezența lui de la naștere pledează pentru originea sa congenitală.

În boala polichistică dezvoltarea anormală determină producerea unuia sau mai multor chisturi, centrale sau periferice. Cele centrale sînt de obicei unice, cu conținut mucoid și frecvent lipsite de comunicare cu arborele bronșic. Cele periferice sînt multiple și pot afecta ambii plămîni, un plămîn sau numai un lob; comunicînd cu sistemul bronșic, ele sînt serice. Anomalia pare să se producă într-un stadiu tardiv al dezvoltării fetale (24).

În sechestrația pulmonară, cu origine vasculară, separată anatomic de restul plămînului, pot apare de asemenea unul sau mai multe chisturi bronhice. În mucoviscidoză toate secrețiile exocrine sînt perturbate, deci și secreția mucusului traheobronșic. Bronhoreea vîscoasă îngreuiază drenajul și favorizează infecțiile repetate; urmează, ca o complicație inevitabilă, producerea dilatațiilor bronșice.

Sindromul Kartagener, a fost definit de autor ca o asociere de *situs inversus* cu o sinusită și bronșiectazie. Dar dextrocardia poate apare fără situs inversus complet și azi este acceptată ca o componentă a triadei Kartagener. *Situs inversus* are o incidență de aproximativ 1 caz la 8 500—10 000 persoane (7); 15—20% din cazurile cu dextrocardie sînt asociate cu bronșiectazie, incidență mult mai mare decît în populația generală (13). Incidența mare a consanguinității între părinți și apariția sindromului la gemenii monozigoți ar fi un argument pentru modul recesiv autosomal de transmitere. Pentru alții însă, sindromul Kartagener ar fi datorit expunerii la un factor comun de mediu, care este operativ în perioada prenatală (24) și ar fi deci, o anomalie congenitală și nu ereditară. Problema este încă nerezolvată.

Tot congenital este considerat și sindromul Mounier-Kuhn, caracterizat prin asocierea bronșiectaziilor cu o etmoido-antrită; el se întîlnește ceva mai des.

Explicabilă probabil prin intervenția factorilor ereditari este proporția crescută de dilatații bronșice la eschimoși și la maorii din Noua-Zeelandă; aceștia din urmă sînt predispuși mai ales spre tipul de bronșiectazii chistice (13, 17).

Cînd este de luat în considerare etiologia dilatațiilor bronșice, două caractere sînt dovezi în favoarea originii congenitale: *incidența familială* și *asocierea cu anomalii congenitale în alte organe* (2, 3, 13, 24).

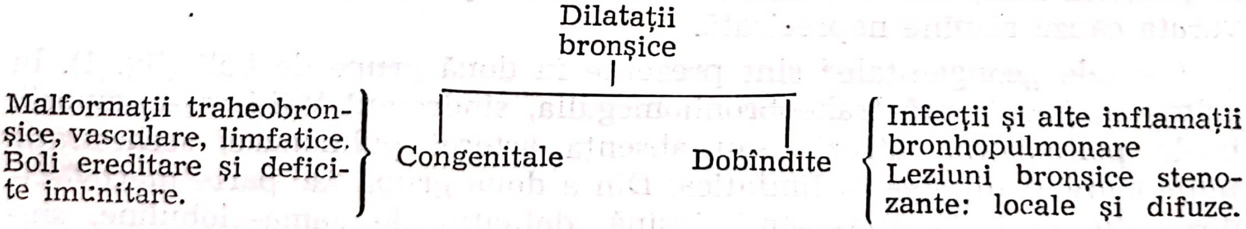

Dilatații bronșice
Malformații traheobronșice, vasculare, limfatice. Boli ereditare și deficite imunitare.
Congenitale
Dobîndite
Infecții și alte inflamații bronhopulmonare
Leziuni bronșice stenozante: locale și difuze.

Fig. 6.1. — Originea bronșiectaziilor.

La cauze „dobîndite“ sînt de asemenea două categorii de factori (fig. 6.1). Prima grupă privește o multitudine de microorganisme specifice tractului respirator, unele afecțiuni idiopatice (sarcoidoza fibroza interstițială difuză) și pulberi sau gaze iritante (siliciu, azbest, amoniac, fosgen, acid clorhidric etc.). Mai importante, ca frecvență clinică, sînt microorganismele: *Klebsiella, Staphylococcus, D. pneumoniae, H. influenzae, Myc. tuberculosis, B. pertussis, Mycoplasma,* virusul rujeolic şi gripal, adenovirusuri, fungi (5). Acţionînd asupra aparatului respirator, imediat după naştere şi în tot timpul vieţii, aceşti agenţi pot determina — printr-o varietate mare de forme clinice — importante remanieri bronhoparenchimatoase, inclusiv dilataţiile bronşice. În geneza dilataţiilor bronşice rolul infecţiilor este preponderent în general, dar se manifestă mai ales în vîrsta copilăriei.

A doua categorie de factori cauzali dobîndiţi este reprezentată de leziunile bronşice *stenozante*. Stenozele *locale* se datoresc obstrucţiei prin corpi străini, tumori adenopatii şi aspergilom. Un corp străin care rămîne în arborele bronşic mai multe săptămîni poate provoca bronşiectazii în lobul sau segmentul respectiv; de asemenea tumorile bronşice, maligne sau benigne, dacă obstrucţia se prelungeşte. Dintre adenopatiile traheobronşice, cea din infecţia primară tuberculoasă este răspunzătoare de un număr încă important de bronşiectazii; leziunile ganglio-bronşice şi cicactricele vicioase, stenozele, antrenează dezvoltarea dilataţiilor bronşice în teritoriul afectat. Bronşiectaziile sînt generate atît de primoinfecţia tuberculoasă, cît şi de ftizie (8). În aspergilomul bronşiectaziant, miceliul destinde treptat bronhia în care este situat. Alterările stenozante *difuze,* aşa cum există în bronşita cronică şi astm, pot determina bronşiectazii după o lungă evoluţie a bolilor respective.

Patogenia. Creşterea calibrului bronşic, dacă nu este congenitală, se instalează în urma acţiunii factorilor capabili să provoace necroza peretelui bronşic şi a ţesutului de susţinere. Or, această distrugere are aproape întotdeauna ca origine o *infecţie*. La rîndul său, infecţia poate să fie primitivă (de ex. o pneumonie necrozantă), sau secundară unei alterări a mecanismelor de apărare (17). Dar infecţia, pentru a determina dilataţia unui conduct bronşic, trebuie să fie însoţită sau precedată de *obstrucţia* acestuia (rolul obstrucţiei în provocarea bronşiectaziilor a fost demonstrat şi experimental). Natura stenozei este variabilă: compresiune, corp străin, mucus vîscos şi aderent sau inflamaţie a mucoasei bronşice (agenţi viro-bacterieni sau chimici). În spatele obstrucţiei stagnează secreţiile, germenii găsesc aici condiţii de multiplicare şi se declanşează procesul necrozant care interesează straturile pereţilor bronşici; din acest moment bronşiectaziile îşi continuă evoluţia. Este posibil uneori ca infecţia să se remită după constituirea dilataţiilor bronşice (cazul unora de origine tuberculoasă) şi nici un semn clinic să nu le trădeze (8, 21).

Dacă infecţia joacă un rol important în etiologia dilataţiilor bronşice, ea este covîrşitoare ca mecanism de întreţinere şi progresiune a bolii. Indiferent dacă după naştere (cele congenitale), sau după constituire (cele dobîndite) au avut o perioadă de latenţă, bronşiectaziile devin boală prin infecţie (sindromul supurativ este dominant). Între *dilataţie* şi *infecţie* se statorniceşte un raport strîns de influenţare reciprocă (fig. 6.2).

Infecţiile bacteriene îşi sporesc valoarea patogenică dacă se pot *repeta* şi *croniciza*. Asemenea situaţii se întîlnesc în:

— sinuzite, care determină puseuri bronșitice prin mecanism aspirativ; sinuzita a fost găsită în mai mult de 50% din cazurile cu bronșiectazie (13). Un rol ce nu poate fi neglijat îl au și focarele rinofaringiene, amigdaliene și bucodentare (20, 21).

— deficitele imunitare, cum este acela de gama-globuline (în special IgG și IgM), sau deficitul de alfa-1-antitripsină (5);

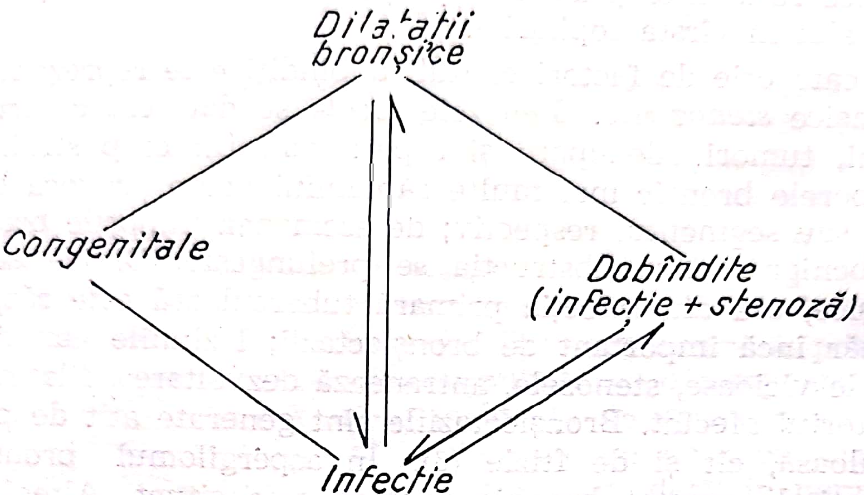


Fig. 6.2. — Patogenia bronșiectaziei.

— în cazul condițiilor locale favorizante, care perturbă drenajul secrețiilor prin factorii obstructivi amintiți și/sau prin modificările de statică și dinamică bronșică (fibroză a parenchimului și pachipleurită).

În legătură cu infecția endobronșică și consecințele acesteia, mai trebuie subliniate și alte mecanisme. Astfel, infecția tulbură funcționarea covorului mucociliar și implicit clearance-ul bronșic, ceea ce agravează procesul respectiv; cleareance-ul mucociliar este jenat și de vîscozitatea ridicată a mucusului, așa cum se întîmplă în fibroza chistică (1). În unele cazuri de bronșiectazie, epiteliul ciliat poate fi înlocuit de celulele scuamoase sau țesut de granulație, ceea ce afectează și mai profund posibilitățile de epurare. La rîndul său, tusea, ca factor important de expulzare a secrețiilor bronșice, își poate limita mult eficacitatea; este cazul bronșiectaziilor saciforme și varicoase, în care tusea poate provoca un colaps al căilor aeriene segmentare sau lobare, care face suboptimală viteza fluxului aerian (5). Deci, atît prin perturbarea funcției covorului mucociliar, cît și prin reducerea eficacității tusei, secrețiile reținute perpetuează procesul infecțiilor.

În patogenia bronșiectaziilor tinde să se precizeze într-o oarecare măsură și relația dintre natura obstrucției bronșice și tipul dilatațiilor produse. Este o observație bine întemeiată că bolnavii cu bronșită cronică, cu astm infectat, sau cu mucoviscidoză fac — după o evoluție îndelungată a bolilor respective — bronșiectazii în general de tip cilindric (13, 15). În toate aceste cazuri, obstrucția este *difuză*, prezentă pe teritorii întinse; ea constă din edem al mucoasei, bronhospasm și mucus aderent, care nu realizează condițiile unei stenoze strînse și stabile. Aceste bronșiectazii cilindrice — care complică o altă bronhopatie cronică — se întîlnesc la adult. Nu este exclus ca alterările profunde ale peretelui bronşic (ectazii sacciforme, chistice) să fie congenitale sau determinate de stenoze inflamatoare puternice, *localizate* pe unele trunchiuri mari, cu deosebire la vîrsta copilăriei.

Bronşiectaziile se pot constitui şi prin intermediul atelectaziei (13, 17): bronhia teritoriului respectiv se scurtează, îşi lărgeşte calibrul şi devine sinuoasă (aspect „în acordeon"). Dacă atelectazia persistă şi se organizează, conductele bronşice îşi „fixează" şi ele modificările. Alteori însă, atît parenchimul, cît şi conductele bronhice revin la normal; reversibilitatea procesului justifică termenul de „pseudobronşiectazii" acordat acestor dilataţii trecătoare.

În afara factorilor patogenici implicaţi direct, în patogenia bronşiectaziilor intervin şi alţi factori care influenţează, local sau general, reactivitatea subiectului. Aşa sînt leziunile vasculare şi nervoase care modifică troficitatea peretelui bronşic (14) şi tabagismul care alterează cleareance-ul bronşic (1, 20, 21). Supuraţia este favorizată şi de factori care reduc rezistenţa generală: alcoolismul, hepatita cronică, boala ulceroasă, diabetul, ca şi expunerea la unele noxe profesionale, ceea ce explică şi predominanţa sexului masculin (14, 20). În sfîrşit, acutizările sînt frecvente în sezonul rece, datorită atît condiţiilor meteorologice nefavorabile, cît şi infecţiilor intercurente, în special a virozelor respiratorii (21).

Frecvenţa bronşiectaziei este în *scădere* datorită utilizării pe scară largă a antibioticelor şi îmbunătăţirii condiţiilor igienice generale. A scăzut numărul pneumoniilor necrozante, a infecţiilor tuberculoase şi a formelor grave, ca şi a complicaţiilor bacteriene ce însoţeau rujeola, tusea convulsivă, parotidita epidemică şi gripa; în consecinţă, instalarea bronşiectaziei în copilărie devine tot mai rară. În schimb, au devenit frecvente cazurile cu episoade infecţioase repetate ale aparatului respirator, tratată de fiecare dată cu antibiotice; acestea devin din ce în ce mai puţin eficiente şi se instalează o supuraţie bronşică cronică, în care tinde să devină dominantă flora bacteriană gram-negativă (17, 21). Actualmente numărul bronşiectaziilor instalate tardiv, la adult este cel în creştere.

Morfopatologie*. Plămînul bronşiectazic este rezultanta interferenţei unei serii de factori disgenetici (sinteza de elastină ?), imunopatologici şi inflamatori, restructuranţi. Tabloul este dominat de un număr variabil de bronhii mari şi mijlocii, dilatate cilindric, sacular sau ampular, cu pereţi îngroşaţi prin: hiperplazia cilindric mucipară a epiteliului, uneori cu metaplazie epidermoidă zonală, infiltrarea histiocitară şi limfoplasmocitară a cordonului şi submucoasei, hipoplazia musculaturii bronşice şi distrugerea scheletului elastic. Întreg peretele este bine vascularizat, chiar hiperemiat (fig. 6.3).

Evoluţia acestei leziuni primare interesează atît bronhiile, cît şi parenchimul peribronşic. La nivel bronşic leziunile se fibrozează cu includere de focare celulare polimorfe, uneori predominant granulocitare, cu regenerări epiteliale, uneori papilifere; acestea din urmă se însoţesc de hiperplazia limfoidă a corionului şi conduc la obstrucţia lumenului,

---

* Alex. Eskenasy

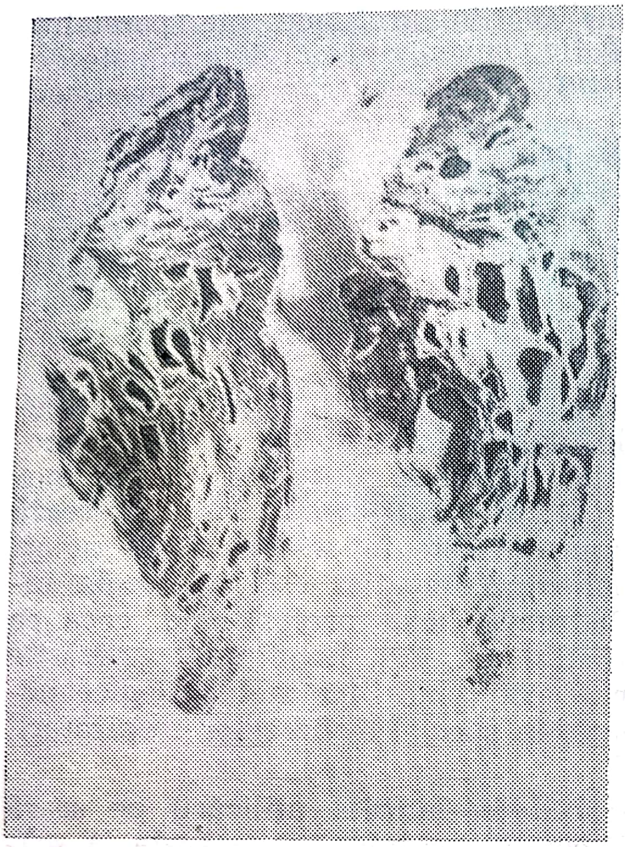


Fig. 6.3. — Plămîn bronșiectazic.

favorizînd acumulările de celule distruse, mucus, puroi. Experimental, toate acestea leziuni au fost reproduse prin mijloace dintre cele mai variate (6, 22).

Parenchimul prezintă secundar leziuni lobulare și interlobulare cu distelectazie, bronhiolizare alveolară a pereților scurtați și fibrozați (11, 18), infiltrate polimorfe interlobulare și fibroză peribronhovasculară. Aceste zone restructurate includ mase și noduli limfoizi neîncapsulați pe traiectul limfaticelor, reflectînd resorbția de produse deletere, antigenice sau nu și care se accentuează în cursul chimioterapiei (12); microfocarele granulocitare sînt frecvente și exprimă reacții imunopatologice de tip Arthus, reproduse experimental în supurațiile pulmonare cronice (10).

Vasele interlobulare prezintă leziuni endarteritice proliferative, mezarterite și fibroze, venulite cu pereți îngroșați, care reflectă transportul de produse deletare cu acțiune antigenică sau nu, pe un fond lezional sensibilizat și cu componente de autoîntreținere.

Clasificare. După forma pe care o capătă bronhografic, majoritatea autorilor au folosit împărțirea dilatațiilor bronhice în patru categorii:

Cilindrice, în care dilatația este moderată și relativ uniformă, apărînd ca benzi late, terminate brusc; interesează conductele aeriene mijlocii, de ordinul 6—10 (17).

Moniliforme, care interesează aceleași bronhii de calibru mijlociu; dilatațiile sînt moderate, ca niște umflături alternînd cu gîtuiri, de unde și comparația cu șiragul de mătănii.

Saculare, în care ectaziile sînt importante, adevărate cavități așezate lateral de axul bronhiei sau terminal; interesează conductele aeriene mari, de ordinul 4—5 (17).

Chistice, care interesează de asemenea bronhiile mari, sînt în general rotunde și așezate mai mult în axul conductului.

Această clasificare este contestabilă, deoarece nu există o relație clară între forma alterării bronșice și manifestările clinice sau între forma dilatației și factorii cauzali (13). Pe de altă parte, toate tipurile de dilatații pot să coexiste la același bolnav, sugerînd că ectaziile cele mai simple (cilindrice) și cele mai impresionante nu sînt decît grade diferite ale aceluiași proces (17). Așa se explică și apariția termenului de „varicoase“ pentru bronșiectaziile intermediare sau pentru cele care nu sînt cilindrice (5, 17).

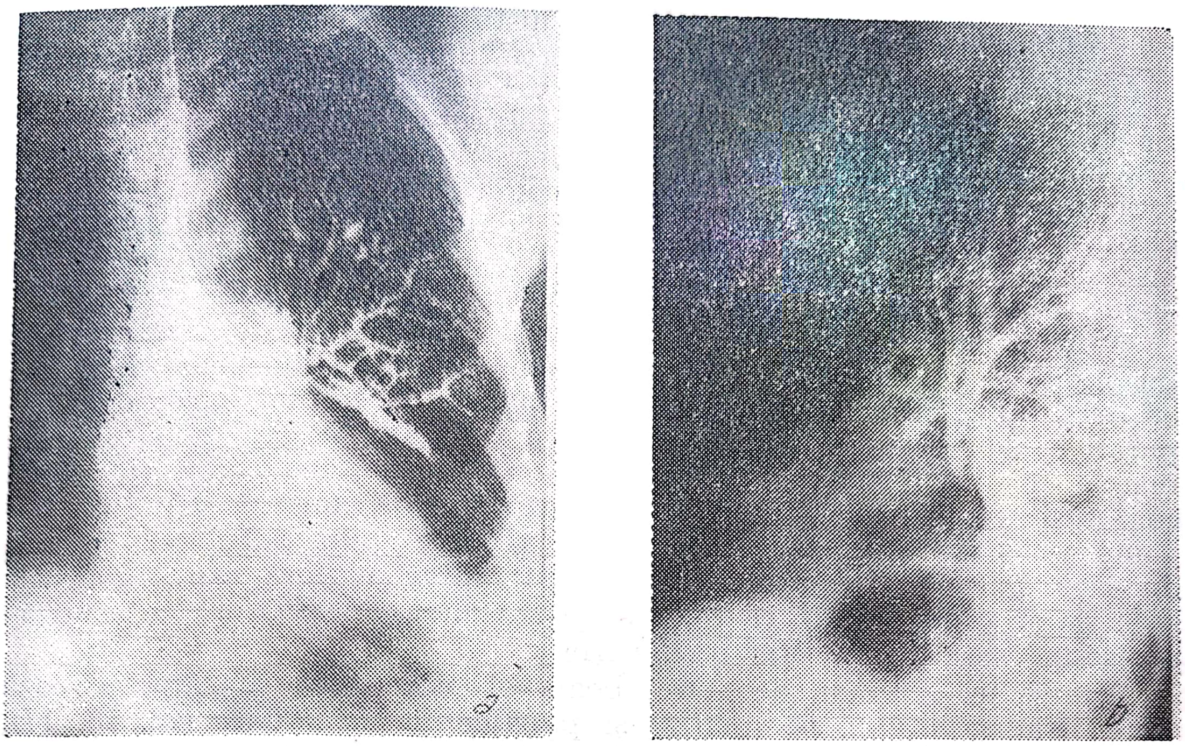


Fig. 6.4. — Bronşiectazii cilindrice în lobul inferior stîng:
a) examen de faţă; b) examen de profil; retracţie posterioară a tuturor ramurilor bronşice din piramida bazală (Colecţia conf. Fl. Barcan).

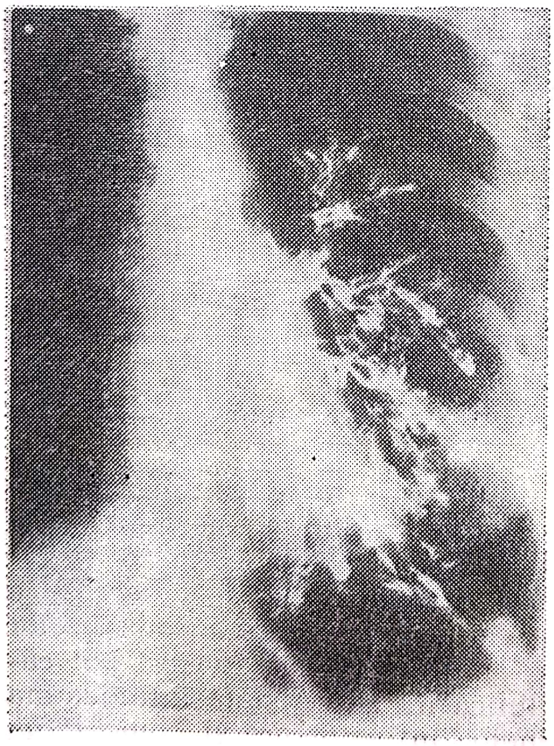


Fig. 6.5. — Bronşiectazii cilindrice şi moniliforme în lobul inferior stîng.

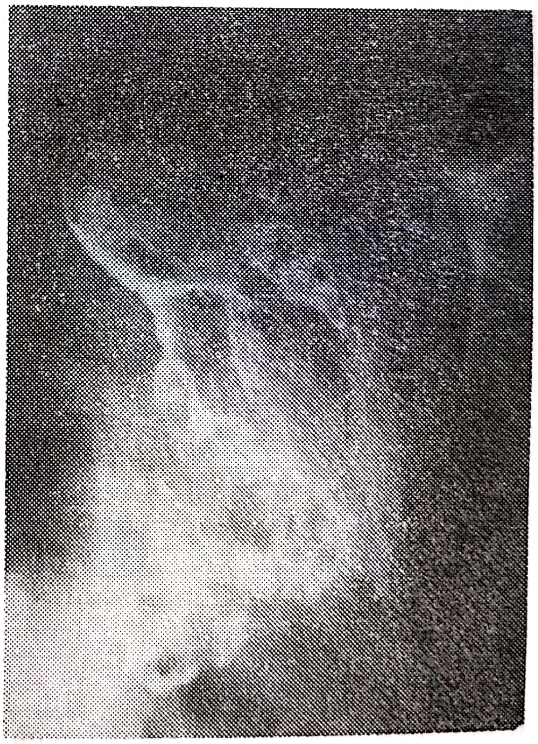


Fig. 6.6. — Bronşiectazii saculare într-un caz de fibrotorax. (Colecţia conf. Fl. Barcan).

Tendința de simplificare este deci justificată de lipsa unor corelații dovedite între forma dilatațiilor și factorii etio-patogenici sau manifestările clinice. Totodată, ea are un caracter practic, deoarece abandonează un criteriu descriptiv generator de interpretări subiective și confuze. Este destul să amintim că pentru bronșiectaziile necilindrice sînt în circulație numeroși termeni: fuziforme, moniliforme, saculare, veziculare, chistice, pseudochistice, care de multe ori sînt înțelese diferit. De altfel, orice clasificare bazată pe *forma* dilatațiilor bronșice reflectă stadiul lacunar al cunoștințelor actuale și are, deci, o bună doză de arbitrar.

Tabloul clinic. Debutul este în general insidios, tusea și expectorația instalîndu-se pe nesimțite. Mai tîrziu apar episoade infecțioase distincte, cu expectorație mai abundentă și net purulentă; treptat, episoadele supurative se îndesesc și sputa rămîne purulentă. Alteori, debutul este marcat de o manifestare acută, viroză respiratorie, sau „bronșită“, după care tusea și expectorația se accentuează și se instalează definitiv. Sezonul rece favorizează exacerbările și, pe lîngă sputa purulentă, se produc destul de des hemoptizii. La început, între puseuri, starea generală se menține bună, dar ulterior ea se poate altera, pe măsură ce acutizările se îndesesc și supurația devine cronică.

Ajunsă în perioada de stare, boala bronșiectazică se caracterizează clinic prin *supurație, hemoptizie* și *pneumonii recidivante* (13, 16, 17); aceste manifestări variază însă foarte mult ca frecvență și gravitate, de la caz la caz.

Expectorația nu lipsește niciodată și este de multe ori abundentă; poate ajunge în puseurile supurative pînă la 500 ml/24 h, dar în mod obișnuit variază între 100—300 ml/24 h. Se elimină în special dimineața (secrețiile acumulate în timpul nopții) și la schimbarea poziției, schimbare care permite drenajul brusc al segmentelor bronșiectazice; uneori simulează chiar o vomică. Aspectul sputei este dominant purulent depunîndu-se în paharul de colectare în trei straturi: sediment purulent la fund, stratul mijlociu mucos și cel superior seros; alteori se formează patru straturi (2): strat purulent, verzui la fund; strat mucos; un nou strat purulent, cu „stalactite“ ce pătrund în stratul mucos și deasupra un strat spumos, aerat. De obicei expectorația este inodoră și conține germeni gram-pozitiv și gram-negativi, în general comuni. Flora bacteriană reflectă de multe ori efectele antibioterapiei anterioare sau curente (5). Expectorația poate deveni uneori fetidă, în cazurile cu dilatații-cavități rău drenate, în care se dezvoltă o floră anaerobă, mai ales din genul *Bacteroides* și *Fusobacterium*.

Hemoptizia este frecvent întîlnită, putîndu-se manifesta în aproximativ 50% din cazuri (16). Amploarea ei este variabilă, mergînd de la sputa striată de sînge pînă la hemoptizia mare, gravă; poate fi și fatală, dar rareori. Hemoptiziile survin, fie ca urmare a unei necroze a epiteliului bronșic sau a parenchimului, fie prin ruptura anastomozelor dintre vasele bronșice și cele pulmonare, anastomoze care uneori pot căpăta proporții anevrismale (13, 17). În clinică nu se constată întotdeauna o concordanță între exacerbarea fenomenelor inflamatoare și hemoptizie; aceasta poate apare independent, cum este cazul în perioada premenstruală, în urma unor eforturi fizice mari, în condiții de muncă deosebite (variații mari de temperatură), sau fără nici o cauză aparentă.

În cursul episoadelor inflamatoare pot apare și semne de pneumonie; aceasta este localizată în zona dilatațiilor bronhice și se însoțește de îmbogățirea semnelor locale (condensare, raluri crepitante, uneori durere), cu apariția sau accentuarea dispneei, febră și alterarea stării generale. Deoarece procesele pneumonice, intricate cu cele supurative își încheie evoluția și cu remanieri fibroase, retractile, repetarea acestora antrenează noi deformări bronhice și extinderea amputărilor morfofuncționale. Pneumoniile recidivante (zise și „pneumonite“, fiindcă afectează teritorii limitate) reprezintă una din modalitățile de progresiune a bolii. Există însă și destule cazuri la care episoadele pneumatice lipsesc, sau sînt rare.

La examenul fizic se constată uneori matități circumscrise, cînd apar condensări de tip pneumonic, iar la ascultație se percep raluri predominant subcrepitante mijlocii și mari și o respirație bronșică ce poate deveni amforică în dilatațiile mari.

Starea generală este bună și se poate menține ca atare destul de multă vreme; sînt cazuri în care ea nu este afectată serios niciodată. În general însă, după instalarea supurației cronice apar și semnele de intoxicație a întregului organism: anemie, anorexie, slăbire, scăderea capacității la efort fizic și intelectual, etc. Febra apare în acutizări sau marchează retenția secrețiilor bronșice. Hippocratismul digital este prezent în cel puțin 20% din cazuri (14). Subiecții bolnavi din copilărie rămîn în general subdezvoltați.

Forme clinice *Bronșiectazia comună* corespunde, în ansamblu, simptomatologiei descrise mai sus; se caracterizează prin acutizări intermitente, care survin mai ales în sezonul rece, pe fondul unei stări generale destul de bune și în discordanță uneori cu importanța supurației.

Bronșiectazia supurată sau *abcedată* din tratatele mai vechi are adesea debutul și tabloul clinic al unei supurații pulmonare primitive, dar răspundea greu la tratament și avea tendința să recidiveze. În aceste cazuri ectazia bronșică este sediul și focarul unui proces pulmonar exudativ, purulent, care — tratat insuficient — evoluează în general spre pioscleroză. Această formă de boală, în realitate o complicație, a devenit rară și cu evoluție mai benignă datorită chimioterapiei moderne.

Bronșiectazia uscată are, de cele mai multe ori, o origine tuberculoasă, mai este menționată și ca formă uscată hemoptoică, sîngerarea fiind simptomul ei revelator (8, 14). S-a arătat că 85% din bolnavii cu ftizie rămîn cu sechele bronșice distale după tratament, 40% fiind tipuri morfopatologice ireversibile: stenoze și dilatații (19). Aceste leziuni sînt situate în general în lobii superiori, pot fi complet „mute“, pot sîngera, sau se pot infecta. Rămîn aparent uscate deoarece drenează ușor (13) și o cantitate minimă de secreții trece adesea neobservată. De fapt, o bronșiectazie uscată, fără manifestări clinice, este discutabil dacă poate fi considerată boală.

Bronșiectazia gravă are o evoluție progresivă, cu acutizări frecvente, cu remisiuni incomplete și cu deteriorarea constantă a parametrilor funcționali. În aceste cazuri dilatațiile bronșice sînt extinse; bolnavii ajung la insuficiență respiratorie și cord pulmonar cronic. Cazurile la care — pe lîngă disfuncția ventilatorie restrictivă — există și un sindrom bronșic obstructiv, au riscurile cele mai mari de a evolua spre insuficiență cardio-respiratorie. Această formă se întîlneşte mai des fiind corelată cu posibilităţile moderne de tratament, care reduc agresivitatea infecţiei şi prelungesc astfel viaţa bolnavului, fără însă să-l poată vindeca.

Fiziopatologie. Tabloul funcţional pulmonar nu este caracteristic în bronşiectazie. Disfuncţia este variabilă şi nu se poate corela cu întinderea teritoriilor bronşice afectate şi, în general, nici cu tipul dilataţiilor bronşice. Un rol important îl joacă probabil cantitatea parenchimului pulmonar indemn şi, pe de altă parte, caracterul remanierilor pulmonare: leziuni fibroase, zone atelectatice sau leziuni obstructiv-emfizematoase.

În majoritatea cazurilor bronşiectazia nu este prea invalidantă funcţional; schimburile gazoase se efectuează satisfăcător, sau se înregistrează o uşoară hipoxemie. Aceasta poate fi determinată uneori de şuntul stînga-dreapta (consecinţă a anastomozelor dintre arterele bronşice şi cele funcţionale), dar acelaşi mecanism nu poate provoca o creştere a $PaCO_2$ decît dacă s-ar scurtcircuita o fracţiune importantă din debitul sanguin pulmonar (9); or, acest fapt nu se petrece în bronşiectazie. Nici reducerea patului capilar (tulburarea de difuziune a O_2) nu joacă un rol semnificativ în insuficienţa pulmonară întîlnită în unele cazuri de bronşiectazie.

La cei mai mulţi bolnavi cu insuficienţă pulmonară, rolul major îl au leziunile obstructive. Utilizîndu-se Xe radioactiv, s-a constatat scăderea ventilaţiei în zonele cu bronşiectazii (5), nu numai prin amputarea unor unităţi funcţionale, ci şi prin tulburări obstructive; acestea sînt, cu mare probabilitate, răspunzătoare de acele cazuri în care hipoxemia se însoţeşte de hipercapnie. Spirograma înregistrează uneori disfuncţia obstructivă sau mixtă. Alteori este normală, dar teste suplimentare pot surprinde modificări cu semnificaţie de „boală a căilor aeriene mici" (5). De aceea, spirograma nu este o investigaţie suficientă, mai ales la bolnavii cu bronşiectazii difuze şi evoluţie îndelungată.

Este de prevăzut ca, pe măsură ce sporeşte numărul bolnavilor care realizează bronşiectazii difuze pe seama unor bronhopneumopatii cronice, să crească şi frecvenţa tulburărilor obstructive; adică, boala să devină mai invalidantă funcţional.

Diagnostic pozitiv şi diferenţial. Diagnosticul de bronşiectazie poate fi presupus datorită istoricului, a tusei cronice sau recurente, a episoadelor pulmonare febrile, a hemoptiziilor şi a persistenţei ralurilor localizate. Dacă ralurile lipsesc permanent, diagnosticul nu este sigur; ele pot fi puse în evidenţă dacă bolnavul este examinat, înainte şi după drenaj postural (16). Examenul radiografic pulmonar poate fi normal, dar alteori arată accentuarea desenului pulmonr la baze, imagini areolare alături de opacităţi nodulare sau lineare şi, mai rar, imagini hidro-aerice; acestea apropie mult diagnosticul.

Bronşiectazia fiind o *deformare morfologică*, diagnosticul său se bazează pe evidenţierea acestei anomalii bronşice (17). Bronhografia este examenul care stabileşte cu certitudine diagnosticul. Substanţa de contrast ne oferă o imagine exactă privind modificările generale de statică ale arborelui bronşic, cele de calibru (bronşiectaziile) şi tipul acestora (4, 16, 17) (vezi fig. 4, 5, 6). Este necesar ca bronhografia să fie precedată de un examen bronhoscopic pentru a verifica starea de ansamblu a arborelui bronşic, pentru eventuala identificare şi îndepărtare a obstrucției bronșice (corp străin, tumoră) și pentru reperarea segmentelor pulmonare din care vin secrețiile purulente.

Dintre examenele de laborator, o oarecare semnificație pot avea leucocitoza (moderată) și creșterea VSH, care marchează în general puseurile supurative. În formele grave și/sau cronicizate, examenul de urină poate să evidențieze izostenurie, albuminurie și cilindrurie, semne de instalare a amiloidozei renale.

În cadrul unui diagnostic exigent trebuie încercată diferențierea dintre bronșiectaziile dobîndite pe de-o parte și cele congenitale sau unele anomalii asemănătoare, pe de altă parte. Sînt luate în considerare:

— *Mucoviscidoza*, care se distinge de bronșiectazia dobîndită prin incidența sa familială, tendința de a interesa deopotrivă lobii superiori și inferiori și prin existența altor disfuncții exocrine.

— *Traheobronhomegalia* cu bronșiectazii, poate fi diferențiată de dilatația difuză a traheei și bronhiilor mari, prin aceea că traheea este mult lărgită pînă la carenă.

— *Boala plichistică* nu poate fi diferențiată de bronșiectaziile saculare sau chistice, dacă a survenit chiar și o singură infecție. Altfel, diferențierea se face pe absența modificărilor inflamatoare (mai puțin sigur bronhoscopic și cu certitudine pe cupe histologice).

— *Sechestrația pulmonară* cu zone chistice, infectată, poate fi suspectată clinic și radiologic. Topografia poate atrage atenția într-o oarecare măsură (segmentul bazal al lobului inferior), dar certitudinea se obține prin aortografie sau operator.

— *Sindromul Kartagener* și *sindromul Mounier-Kuhn* se deosebesc de celelalte bronșiectazii prin caractere proprii (vezi mai sus cap. „Etiologie").

Diagnosticul diferențial se face cu toate bolile care prezintă expectorație purulentă și hemoptizie (14). Astfel:

— *Bronșita cronică purulentă* se aseamănă clinic foarte mult cu bronșiectazia; se observă uneori o „cilindrare" a bronhiilor și în bronșita cronică, ceea ce îngreuiază diferențierea. Pentru bronșita cronică sînt tipice însă dilatațiile glandelor mucoase, vizibile pe bronhografie.

— *Abcesul pulmonar* se deosebește prin debut, evoluția clinică și aspect radiologic (condensare și/sau imagine hidro-serică).

— *Tuberculoza pulmonară*, în care leziunile sînt mai frecvent apicale decît bazale, examenul radiologic este adesea sugestiv, iar prezența bacilului Koch în spută tranșează diagnosticul.

— *Cancerul bronhopulmonar* se elimină prin istoricul bolii, vîrsta bolnavului, imaginea radiologică și examenul bronhoscopic.

— *Micozele* tractului respirator, generatoare de hemoptizii, se identifică prin examen bronhoscopic.

— *Stenoza mitrală* poate să creeze confuzia datorită sputelor hemoptoice, dar poate fi identificată prin anamneză, caracteristicile auscultatorii cardiace și semnele de stază pulmonară.

Evoluție și complicații. În tabloul clasic al bolii complicațiile sînt numeroase și grave: abcese peribronșiectazice și la distanță (cerebrale), pleurezie purulentă de vecinătate, focare pneumonice și bronhopneumonice, amiloidoză, hemoptizii grave, scleroze retractile, pachipleurite și insuficiență respiratorie urmată de cord pulmonar cronic.

Multe din aceste complicaţii au scăzut ca frecvenţă şi gravitate; în primul rînd cele infecţioase, datorită chimioterapiei moderne (5). Au devenit foarte rare abcesele cerebrale şi pleureziile purulente, ca şi focarele bronhopneumonice. În general, episoadele infecţioase acute rămîn cantonate în zonele bronşiectazice şi evoluţia lor este temperată de antibioticele administrate. Stăpînirea supuraţiei a avut ca efect şi diminuarea cazurilor care ajung la amiloidoză; pare că s-a schimbat de asemenea favorabil gravitatea şi frecvenţa hemoptiziilor, tot prin diminuarea factorilor inflamator-congestivi şi a leziunilor grave, necrozante.

Persistă pneumoniile recidivante, localizate; ele sînt răspunzătoare de remanierile retractile care afectează treptat parenchimul pulmonar din teritoriul respectiv, cu repercusiuni funcţionale nefavorabile. O astfel de zonă este în final exclusă atît ventilaţiei, cît şi perfuziei. Cea mai importantă complicaţie a bronşiectaziei este azi insuficienţa respiratorie şi cordul pulmonar cronic (5, 17); faptul acesta presupune că boala este difuză sau a evoluat astfel.

Prognostic. În ansamblu, prognosticul bronşiectaziilor s-a ameliorat considerabil, datorită utilizării antibioticelor şi progreselor tratamentului chirurgical. De un prognostic bun s-au bucurat întotdeauna dilataţiile bronşice limitate ca întindere, cele uscate, sau localizate în lobii superiori. Mulţi bolnavi cu bronşiectazii saculare sau chistice şi cu disfuncţie ventilatorie restrictivă îşi tolerează bine boala şi tulburarea funcţională rămîne ca atare. La altele însă, agravarea clinică şi funcţională este evidentă şi prognosticul devine rezervat.

Caracterul de boală *difuză* şi *semnele funcţionale obstructive* sînt premise evolutive nefavorabile şi conferă bronşiectaziei un prognostic serios. Acestea ar putea fi, pentru fiecare caz în parte, criterii *obiective* de apreciere a prognosticului.

Profilaxia, bronşiectaziei poate fi operantă şi, de aceea, trebuie să fie cuprinzătoare.

Pentru dilataţiile congenitale, profilaxia începe cu femeia gravidă, care va fi ferită de boli infectocontagioase, iradieri sau unele medicamente capabile să producă malformaţii fătului. Copilul nou născut trebuie bine controlat, ţinîndu-se seama că orice malformaţie (osoasă, cardiacă, renală etc.) se poate asocia cu bronşiectazia. În copilărie trebuie tratate în mod deosebit complicaţiile bronhopulmonare ale rujeolei, gripei, tusei convulsive etc.; este necesară şi vaccinarea antigripală. O atenţie deosebită merită profilaxia tuberculozei, mai ales a primoinfecţiilor cu adenopatie traheobronşică; de aceea se impune vaccinarea şi revaccinarea cu BCG. Tot la copil este importantă asanarea focarelor infecţioase rinofaringiene şi bucale, pentru a evita bronhopneumopatiile aspirative.

În privinţa adultului, trebuie depistaţi şi investigaţi tuşitorii cronici, deoarece o tuberculoză sau o bronşită, tratată precoce şi corect, reprezintă totodată profilaxia bronşiectazei. De asemenea, pentru a evita bronşiectazia zisă pleurogenă, tratamentul pleureziei serofibrinoase sau purulente trebuie să vizeze o vindecare fără sechele; în acest scop nu trebuie neglijată — pe lîngă antibioterapia specifică — gimnastica medicală respiratorie. O altă sursă de bronhoplazii sînt supuraţiile pulmonare, ceea ce impune tratarea lor corectă şi o vindecare fără „defect“. Şi la adult este necesară asararea focarelor infecţioase, în special cele sinusale şi dentare.

Pe lîngă această profilaxie directă, sînt necesare și alte măsuri împotriva stării de tușitor cronic: abandonarea fumatului, evitarea pulberilor și substanțelor chimice iritante pentru mucoasa bronșică și mai multă grijă pentru o bună igienă a gurii și nasului.

Tratament. a) *Tratamentul medical* al bronșiectaziilor are la bază folosirea *antibioticelor*, în funcție de flora bacteriană prezentă. Majoritatea episoadelor acute este provocată de *H. influenzae* și *D. pneumoniae*, așa încît se pot utiliza *Ampicilină* 2—4 g/zi, *Tetraciclină* sau *Cloramfenicol* 2 g/zi sau *cotrimoxazol* (Biseptol) 4—6 compr./zi. Se preferă de unii Biseptolul pentru efectul asupra stafilococului, bacilului proteus și bacilului Friedländer (5). Asocierile nu sînt necesare și durata tratamentului este de 7—14 zile.

În cazurile cu antecedente terapeutice importante și floră bacteriană „selecționată“ este nevoie de antibiogramă și de alegerea judicioasă a antibioticelor. Pe lîngă concordanța cu antibiograma executată corect, sînt de preferat antibioticele bactericide, evitîndu-se *Tetraciclina, Cloramfenicolul* și *Eritromicina*, care au efect bacteriostatic. În privința asociațiilor, antibioticele trebuie să aibă efect sinergic, iar germenul patogen să fie sensibil la ambele medicamente; în infecțiile cu 2—3 germeni patogeni, este necesar ca fiecare agent patogen să fie sensibil la cel puțin unul dintre antibioticele asociației. Dacă agentul patogen este un stafilococ penicilinorezistent se folosește fie *Oxacilină* singură (4—6 g/zi), fie în asociere cu *Kanamicină* 1 g/zi. În eventualitatea că suspectăm și un germene patogen din familia Enterobacteriacee sau bacilul piocianic, putem folosi *Gentamicină* 240 mg/zi sau o asociație de *Oxacilină* cu *Gentamicină*. Pentru obținerea unui efect optim într-o supurație cronică, cu germeni chimiorezistenți, antibioterapia trebuie efectuată minimum 2 săptămîni. Dar, dacă tratamentul nu-și dovedește eficacitatea în 6—7 zile (modificări cantitative și calitative ale sputei), trebuie întrerupt și schimbat. O asociație foarte activă este realizată de o *cefalosporină* (Keflin 8 g/zi) cu *Gentamicină* 240 mg/zi.

Sînt cazuri de bronșiectazie în care își face simțită prezența și flora anaerobă. În general este vorba de dilatații saculare care drenează greu, infectate cu floră mixtă și adeseori „selecționată“. În asemenea situații se poate folosi asociația *Penicilină C* + *Oxacilină* + *Gentamicină*, aceasta din urmă putînd fi înlocuită cu *Kanamicină* sau *cotrimoxazol*.

Problema unei *chimioterapii profilactice* de lungă durată, în sezonul rece, nu a fost soluționată definitiv. O asemenea antibioterapie ar putea fi utilizată în cazuri bine selecționate, acelea care fac acutizări frecvente și tind spre insuficiență pulmonară. Chimioterapicul preferat ar putea fi cotrimoxazolul, în doză de 3 compr./zi, timp de 10—15 zile lunar.

Corticoterapia în boala bronșiectazică nu este în general indicată. Pot face excepție cazurile care evoluează ca o boală obstructivă difuză și dispneizantă, la care antibioticele și bronhodilatatoarele nu dau rezultate satisfăcătoare. Curele trebuie să fie cît mai scurte posibil, cu posologia cunoscută.

Drenajul secrețiilor bronșice, spontan sau provocat, este și el un act terapeutic important. În privința substanțelor cu rol fluidificant și expectorant sînt destule rezerve. În general, sputa acestor bolnavi este fluidă, datorită enzimelor hidrolitice produse de celulele fagocitare, care — datorită stagnării secrețiilor — își pot exercita acțiunea de distrugere a structurii gelului (sputa devine mai puțin vîscoasă decît în astm sau bronșita cronică). Din aceste motive, este mai important drenajul postural decît administrarea expectorantelor. Drenajul postural se efectuează de obicei dimineața (dar mai poate fi repetat după 10—12 ore).

Dacă socotim necesară fluidificarea secrețiilor, putem folosi *iodura de potasiu, clorura de amoniu, benzoatul de sodiu, tablele expectorante* sau Bromhexin, în dozele cunoscute.

Hemoptiziile care survin adesea vor fi tratate cu hemostaticele uzuale: Adrenostazin, *Vitamină* K_1, *Vitamină* K_2, Venostat sau Dicynone.

b) *Tratamentul chirurgical* se aplică după o judicioasă analiză a fiecărui caz în parte. Rezecția, la început formă majoră de tratament, este în prezent limitată la situații specifice (4, 5, 17). Restrîngerea indicațiilor chirurgicale are două cauze precise: 1) chimioterapia actuală este foarte eficace și previne complicațiile; 2) multe cazuri de bronșiectazie au în realitate o afectare globală a sistemului traheobronșic (ceea ce pare inițial o boală localizată se extinde și la alte teritorii).

Ca urmare, indicația chirurgicală trebuie să țină seama de cel puțin trei criterii importante. În primul rînd de caracterul localizat sau nu al bronșiectaziei. Aceasta presupune o investigație bronhografică completă și interpretată cu multă atenție, deoarece progresiunea postoperatorie a bolii se explică uneori printr-o bronhografie necuprinzătoare (13). Întinderea leziunilor trebuie de asemenea bine controlată clinic (examene repetate pentru a surprinde raluri bronșice) și funcțional, în sensul că extinderea leziunilor inflamatoare bronșice cu semne de obstrucție ventilatorie este o contraindicație formală. Totodată, este un fapt cunoscut că unele dilatații bronșice considerate „neimportante“ și deci nerezecate odată cu leziunile principale, au devenit după cîțiva ani sediul unei supurații, la fel de incomodantă ca aceea care a impus intervenția chirurgicală (14).

Al doilea criteriu privitor la oportunitatea rezecției privește *gravitatea* bolii. Intervenția chirurgicală este indicată dacă, în ciuda unui tratament conservator serios, continuă simptomele supărătoare, cu risc pentru viața bolnavului (5, 17).

În sfîrșit, o indicație de *urgență* o reprezintă hemoptiziile masive, care pun în primejdie viața bolnavului; promptitudinea intervenției este vitală, dar ea presupune cunoașterea precisă a sediului hemoragiei. Dacă o exereză este irealizabilă (bronșiectazii extinse, necunoașterea locului unde se produce sîngerarea, deficit funcțional mare) s-a propus ligatura arterelor bronhice în zona traectului lor mediastinal (23).

Rezultatele tratamentului medical și medico-chirurgical permit azi ca majoritatea formelor clinice de bronșiectazie să se adapteze unei vieți active, aproape normale.

BIBLIOGRAFIE

1. **Anastasatu C.** — Mecanismele de apărare bronhopulmonare I. Clearance-ul bronșic. (.7—25) în „Pneumoftiziologie clinică“ (sub red.). C. Anastasatu, Ed. didactică și pedagogică, București, 1978.
2. **Bercea O.** — Supurațiile bronhopulmonare (p. 191—205) în „Pneumoftiziologie clinică“ (sub red.) C. Anastasatu, Ed. didactică și pedagogică, București, 1978.

3. **Ciurdea A., Ivan V., Mîndru Raisa** — Bronşiectazia polichistică congenitală, Ftiziologia, 1970, **19**, 6, 620—628.
4. **Cristea M.** — Bronşiectaziile (p. 225—229) în „Bolile aparatului respirator (sub red.) M. Cristea, O, Bercea, Al. Scurei, Ed. medicală, Bucureşti, 1967.
5. **Davis L. Anne** — Bronchiectasis (p. 1220—1223) în „Pulmonary diseases and discorders" (sub red.) A. P. Fishman, Ed. McGraw-Hill Nook Company, New York, 1980.
6. **Delarue J. Abelanet B.** — Des bronchiectasies primitives. Étude experimentale et essai d'interpretation pathogenique, Ann. Anat. path., 1956, **1**, 257—278.
7. **Di Maria, Vagliasindi M, Crimi N, Di Maria G. U., Mirabella S.** — Contributo allo studio della sindrome di Kartagener, Pneumol., 1978, **27**, 1, 17—114.
8. **Dufourt A.** — Traité de phtisiologie clinique, Ed. Vigor Frères, Paris, 1946.
9. **Duţu St.** — Insuficienţa pulmonară (p. 142—175) în „Pneumologie" (sub red.). I. Bruckner, C. Anastasatu, Ed. medicală, Bucureşti, 1965.
10. **Eskenasy Al.** — Morphogenesis and pathogenesis of chronic lung diseases; XIII. Experimental analysis of pulmonary chronic suppurations, Rev. roum. Méd. int., **1977**, **15**, 85—91.
11. **Eskenasy Al.** — Mechanisms of lung tissue restructuration. A structural analysis of human and experimental materials. Morph. Embryol., 1980, **26**, 55—64.
12. **Exkenasy Al. Ionescu Jeana** — Les limites du remaniement thérapeutique dans les suppurations du parenchyme pulmonaire, Poumon, 1967, **23**, 853—866.
13. **Hinshaw H. C., Garland L. H.** — Diseases of the chest, Saunders Company, W. B. Philadelphia, London, 1963.
14. **Jelea Al.** — Bronşiectazia (p. 194—207) în „Pneumologie" (sub red.) I. Bruckner, C. Anastasatu, Ed. medicală, Bucureşti, 1965.
15. **Kaufman S.** — Mucoviscidoza adultului, Ftiziologia, 1966, **15**, 6, 487—497.
16. **Manson R. M., Levin S., Brainerd H., Lewis L.** — Bronşiectazia (p. 229—232) în „Elemente practice de diagnostic şi tratament" (sub red.) H. Brainard, S. Margen, M. J. Chatton, Ed. medicală, Bucureşti, 1967.
17. **Murray J. F.** — Bronchiectasie, abcès du poumon et lithiase bronchique (p. 1348—1354) în „Principes de médicine interne" (sub red.) T. R. Harrison, ed. a VII-a (Flammarion et Cie., Paris, 1975.
18. **Nettescheim P., Szakall A. K.** — Morphogenesis of alveolar bronchiolization, Lab. Invest., 1972, **26**, 210—219.
19. **Teodorescu Lia, Mangiulea V., Ionescu Florica, Ivanov Gh.** — Studiul bronhografic dinamic al leziunilor bronşice distale în tuberculoza pulmonară la prim tratament. Volum „A VIII-a sesiune ştiinţifică" Inst. de ftiziologie, Bucureşti, 1969, 309—312.
20. **Unteanu Gh., Pîrvulescu P., Berteanu Gh.** — Interesul încă actual al bronhopneumopatiilor supurative, Ftiziologia, 1972, **21**, 6, 629—644.
21. **Unteanu Gh., Solacolu Vl.** — Cu privire la problematica etiopatogenică a supuraţiilor bronhopulmonare, Ftiziologia, 1976, **25**, 1, 23—26.
22. **Ventura D., Domaradzki M.** — Pathogenesis of experimental bronchiectasis in laboratory rate, Arch. Path., 1967, **83**, 80—85.
23. **Voisin C., Rémy J., Tonnel A. B.** — Valeur pratique et indications actuelles de l'artériographie bronchique, Rev. Prat., 1971, **21**, 3, 401—407.
24. **Wolkove N.** — Kartagener's Syndrome (p. 1220—1222) în „Pulmonary diseases and discorders" (sub red.) A. P. Fishman, Ed. McGraw-Hill Book Company, New York, 1980

7.

SUPURAȚIILE BRONHOPULMONARE

Definiție, clasificare. Sub denumirea de supurații bronhopulmonare sînt grupate afecțiunile caracterizate anatomic prin inflamația supurativă a parenchimului pulmonar și/sau conductelor bronșice, iar clinic prin bronhoree purulentă. După localizarea dominantă se disting supurații *pulmonare* (abcese pulmonare, supurații pulmonare difuze, pneumonii abcedate) și supurații *bronșice* (bronșite purulente, bronșiectazii supurate). În cele ce urmează vor fi prezentate exclusiv supurațiile *pulmonare*, cele bronșice fiind incluse în capitolele consacrate bronșitelor cronice și bronșiectaziilor.

În funcție de agentul etiologic, supurațiile pulmonare se clasifică în: bacteriene anaerobe, bacteriene aerobe, fungice și amoebiene. Supurațiile bacteriene pot fi primitive sau secundare, cele primitive constituindu-se în țesuturi indemne, iar cele secundare reprezentînd complicații ale unei leziuni locale preexistente.

Incidență. Incidența globală a supurațiilor pulmonare a diminuat considerabil odată cu apariția și generalizarea chimioterapiei antimicrobiene (1), atingînd un nivel care pare, în prezent, a se menține constant și care traduce limitele chimioterapiei „de rutină“, aplicată precoce dar nediscriminativ în toate infecțiile respiratorii (7).

În țara noastră, estimări recente arată că anual se externează din staționare între 2 000 și 3 000 de bolnavi cu diagnosticul de abces pulmonar (5) fapt care sugerează că *totalul* cazurilor de supurații bronhopulmonare ar putea fi mult mai mare.

Supurațiile pulmonare primitive (abcese și supurații difuze) sînt mult mai frecvente la bărbați decît la femei (80—90% față de 10—20%), (7) peste 70% din cazuri afectînd vîrstele medii (35—54 ani) (5).

SUPURAȚII PULMONARE CU GERMENI ANAEROBI

Efectul spectacular al penicilinei asupra infecțiilor cu bacterii anaerobe a condus, după al doilea război mondial, la o scădere rapidă a interesului pentru studiul bacteriologic și clinic al acestui grup de infecții. În domeniul patologiei pulmonare germenii anaerobi au devenit „cei mai neglijați agenți patogeni ai tractului respirator profund" (8) iar supurațiile pulmonare produse de acești germeni au fost considerate drept forme istorice de boală (10). Prin contrast, în perioada preantibiotică, grație cercetărilor inaugurate de Weillon și Zuber (15) se înregistrează progrese remarcabile nu numai în diagnosticul bacteriologic al infecțiilor cu anaerobi dar și în studiul lor clinic și radiologic. În această perioadă rolul etiologic *preponderent* al bacteriilor anaerobe în majoritatea supurațiilor bronhopulmonare se bucura de o largă accepțiune.

După 1970, noi cercetări au supus unei revizuiri radicale problemele privind tehnica evidențierii bacteriilor anaerobe din secrețiile bronșice, puroiul pleural și sînge și, folosind o metodologie ameliorată, au verificat pe serii mari de bolnavi ponderea actuală a florei anaerobe în etiologia supurațiilor pulmonare. Concluziile acestor cercetări au marcat o revenire la concepția clasică potrivit căreia supurațiile pulmonare aparțin, în cea mai mare parte, patologiei anaerobe (2, 8, 9).

Etiologie. Evidențierea germenilor anaerobi reclamă condiții de anaerobioză riguroasă, vizînd în egală măsură, etapele recoltării, transportului și prelucrării de laborator a produsului patologic.

Tabelul I

Etiologia supurațiilor pulmonare

1. *Bacterii* a. anaerobe:	*Fusobacterium nucleatum* *Bacteroides melaninogenicus* *Peptostreptococcus* *Peptococcus* *Bacteroides fragilis* *Fusobacterium necrophorum* ș.a.
b. aerobe și facultativ aerobe	*Staphylococcus aureus* *Escherichia coli* *Streptococcus faecalis* *Klebsiella pneumoniae* *Pseudomonas aeruginosa* *Proteus* *Diplococcus pneumoniae*
2. *Fungi*	*Actinomyces israeli* *Aspergillus* *Nocardia*
3. *Protozoare*	*Entamoeba histolitica*

În condițiile sus menționate, s-a demonstrat că în circa 60% din accesele pulmonare și supurațiile pulmonare difuze primitive se izolează *exclusiv* bacterii anaerobe, iar în circa 40% o floră mixtă anaerobă și aerobă (tabelul I). Supurațiile pulmonare în care se izolează exclusiv o floră aerobă sînt foarte rare (sub 10%). Dintre speciile bacteriene anaerobe cele mai frecvent izolate sînt: *Fusobacterium nucleatum, Bacteroides melaninogenicus, Peptostreptococcus, Peptococcus, Bacteroides fragilis* și streptococii microaerofili, iar dintre cele aerobe: *Staphylococcus aureus, Esche-*

richia coli, Streptococcus faecalis, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa ş.a. Supuraţiile pulmonare cu germeni anaerobi sînt de regulă *polimicrobiene*. În medie se izolează 2—3 tulpini anaerobe şi 0,4—0,9 tulpini aerobe sau facultativ aerobe pe caz (2).

Patogenie. Sursele de infecţie cele mai frecvente sînt infecţiile cavităţii bucale (periodontite, gingivite, infecţii dentare), urechii (otite medii, mastoidite), căilor respiratorii înalte (sinusite, faringoamigdalite, tumori laringiene infectate) şi afecţiunile tractului genital, intestinului, căilor urinare şi peritoneului.

De la sursele situate în tractul respirator bacteriile anaerobe ajung în căile respiratorii profunde prin mecanismul *aspiraţiei* particulelor infectate (puroi, sînge, fragmente tisulare, corpi străini), sau prin cel al *diseminării hematogene*. Sursele extratoracice (intestinale, genitale sau pelviene) afectează plămînul, exclusiv prin mecanismul diseminării hematogene.

Dintre *condiţiile favorizante*, pe primul plan se află cele care fac posibilă aspiraţia particulelor infectante: suprimarea sau deprimarea mecanismelor de autoapărare locală ale tractului respirator (reflexul de închidere a glotei, reflexul de tuse, motilitatea bronşică, deprimarea barierii mucociliare, capacitatea fagocitară a macrofagelor alveolare), stările de *inconştienţă* (comă, anestezie, somn, ebrietate, epilepsie ş.a.), *paraliziile laringiene, tulburările de deglutiţie* (achalazie, cancer esofagian), *durerea toracică* şi *abdominală postoperatorie şi posttraumatică, bronşitele cronice* (suprimarea acţiunii ciliare). Intervenţiile *chirurgicale* care vizează asanarea focarelor bucofaringiene (tonsilectomii, extracţii dentare ş.a.) favorizează de asemenea apariţia supuraţiilor pulmonare, prin aspiraţia de particule infectante. În sfîrşit, supuraţiile secundare sînt favorizate de preexistenţa stenozelor bronşice tumorale, inflamatorii sau cicatriceale. În teritoriul bronşic aferent stenozei, staza secretorie şi infecţia consecutivă conduc frecvent la constituirea de procese supurative bronhopulmonare (supuraţii retrostenotice). Acelaşi mecanism intervine şi în alte afecţiuni bronhopulmonare generatoare de supuraţii secundare (bronşiectazii, chisturi bronhopulmonare, leziuni tuberculoase ş.a.). Tot ca factori favorizanţi acţionează şi stările de carenţă ale apărării generale antiinfecţioase legate de vîrsta înaintată, debilitate, caşexie, diabet, alcoolism cronic, imobilitate prelungită ş.a.

Morfopatologie*. Abcesul pulmonar *acut* este, în faza sa iniţială, o colecţie purulentă, delimitată de ţesut pulmonar densificat inflamator. După stabilirea drenajului bronşic abcesul apare ca o cavitate cu perete intern anfractuos, acoperit cu magmă purulentă înconjurată de ţesut inflamator necrotic. Histologic, peretele are o structură concentrică (puroi, fibrină, alveolită fibrinoasă sau purulentă, alveolită catarală, zone de ţesut granulativ reacţional, zone de scleroză incipientă. Vasele vecine prezintă leziuni inflamator-trombozante, iar bronşiile sînt constant edemaţiate, infiltrate cu celule rotunde şi prezintă modificări de scleroză, mai ales la nivelul peretelui cavitar. Leziunile bronşice stenozante creează uneori un mecanism de supapă care balonizează abcesul şi produce alternanţe de drenaj şi retenţie secretorie.

---

* Alex. Eskenasy

Abcesele pulmonare *cronice* au întotdeauna un perete cu un grad mai înaintat de organizare fibroasă. Cele în evoluție au un înveliș intern purulent, cu zone de deterjare și epitelizare malpighiană sau cilindrică. Peretele cavitar este subțire și are structură granulomatoasă, slab vascularizată. Uneori granulomul delimitant se dezvoltă exuberant (muguri). Abcesele epiteliale prezintă un înveliș epitelial intern continuu și un perete granulativ-fibros, iar cele deterjate un înveliș conjunctiv epitelizat, cu elemente cilindrice sau metaplaziate pavimentos. Scleroza pericavitară, minimă, moderată sau difuză este totdeauna prezentă.

În plămîn adiacent se observă de asemenea focare de atelectazie, scleroză și alveolită lipofagică, bronhii distorsionate, colabate sau ectaziate, precum și o vascularizație intensă cu leziuni arteritice, tromboză și scleroză.

Cronicizarea abceselor pulmonare poate conduce la remanieri anatomice extinse, interesînd totalitatea unui lob sau plămîn, care devin sediul unei pneumonii cronice supurative (secundare abcesului cronicizat), cu aspect de densificare retractilă pluriexcavată (7).

Supurațiile pulmonare difuze, secundare sau primare (pneumonii necrozante) erau considerate în epoca prechimioterapeutică drept o formă extensivă și letală a supurațiilor pulmonare. Morfologic, se caracterizează prin prezența unor microfocare granulocitare, purulente intra- și perilobulare, extensive, cu multiple pierderi de substanță, cu diametrul de la un lob la un plămîn întreg. Pierderile de substanță interesează și bronhii mici dilatate și pline de puroi, scleroza este difuză, transportul pe limfatice mult accentuat cu formare de noduli limfoizi interlobulari; numărul și mărimea acestor noduli limfoizi — reflectînd resorbția produselor deletare — se accentuează mult în cursul antibio- și chimioterapiei (7 bis), așa cum s-a demonstrat pe piese de rezecție pentru supurații pulmonare supuse perioade variabile de timp tratamentului.

Forma de gravitate extremă a acestor supurații este „gangrena pulmonară“, descrisă inițial de Laennec. Gangrenele pulmonare comportă mortificarea și putrefacția anaerobă a țesutului pulmonar. Ele rezultă fie din formarea unor focare bronhopneumonice extensive evoluînd spre confluență și supurație (forma lui Briquet), fie din formarea unei hepatizări masive cu excavare precoce și cu retenție de escare în cadrul unor plaje de supurație rău delimitate (9, 10).

Forme clinice. Supurațiile pulmonare cu germeni anaerobi sînt în majoritatea cazurilor *bronhogene* (de aspirație) și mai rar metastaze *hematogene* pornite dintr-un focar extratoracic. Se descriu trei forme ale supurațiilor pulmonare cu germeni anaerobi: *abcesul pulmonar*, caracterizat prin delimitarea reacțională a zonei centrale de bază și excavare (supurație pulmonară difuză), în care inflamația purulentă ocupă teritorii mai întinse, iar procesul necrozei și excavării are caracter multicentric și *pneumonia neexcavată* cu anaerobi.

Abcesul pulmonar primitiv (bronhogen de aspirație). Anamneza bolnavilor semnalează frecvent prezența surselor endogene de germeni anaerobi și a condițiilor favorizînd aspirația materialului infectant. Intervalul scurs între momentul aspirației și apariția simptomelor *acute* variază între 2—3 zile și mai multe săptămîni. În acest interval bolnavul prezintă manifestări morbide discrete (subfebră, inapetență, pierdere ponderală, tuse neproductivă, anemie). Date recente subliniază frecvența ridicată a alurii *insidioase* a bolii în faza de constituire a focarului supurativ (8). Există însă și debuturi brutale cu tablou de pneumonie gravă, expectorație purulentă și hemoptizii repetate, precum și rare debuturi asimptomatice.

În medie după 1—2 săptămîni de la infecție (aspirație) apare expectorația purulentă, abundentă și, în 50—60% din cazuri fetidă. Evacuarea colecției purulente în bronșii este uneori anunțată de exacerbarea tusei, de o mică hemoptizie sau de fetiditatea respirației. Vomica masivă, brutală cu eliminarea, prin chinte violente de tuse, a unei cantități mari de puroi fetid, este în prezent mult mai rară decît în descrierile clasice. Mai frecvent colecția purulentă se evacuează fracționat, în cantități de ordinul zecilor de mililitri (vomică fracționată), sau prin eliminarea la intervale apropiate a unor spute purulente cu volum mare. În faza de „focar deschis" bronhoreea purulentă (100—300 ml/zi) este semnul caracteristic. Ea se asociază cu febra (38—39°) neregulată, paloare, slăbire, anorexie. Sputa este fie uniform purulentă, uneori pio-sanguinolentă, fie stratificată (puroi și mucus). Fetiditatea, prezentă la jumătate din cazuri, este percepută de bolnav și de anturaj.

Semnele fizice nu sînt caracteristice, în zona de protecție a focarului înregistrîndu-se de regulă un sindrom de condensare incomplet (submatitate, diminuarea respirației și, uneori, raluri umede). Focarele de dimensiuni mai mici sau cele centrale, pot fi complet „mute". Sindromul cavitar tipic este excepțional. Supurațiile pleuro-pulmonare se însoțesc de semne lichidiene pleurale, sau de semne hidroaerice pleurale (piopneumotorax).

Examenul radiologic evidențiază, drept aspect tipic, imaginea hidroaerică intrapulmonară, rotundă sau ovalară, cu diametrul de 3—5 cm, nivel lichidian orizontal și inel opac relativ gros (fig. 7.1 a, b). Abcesele

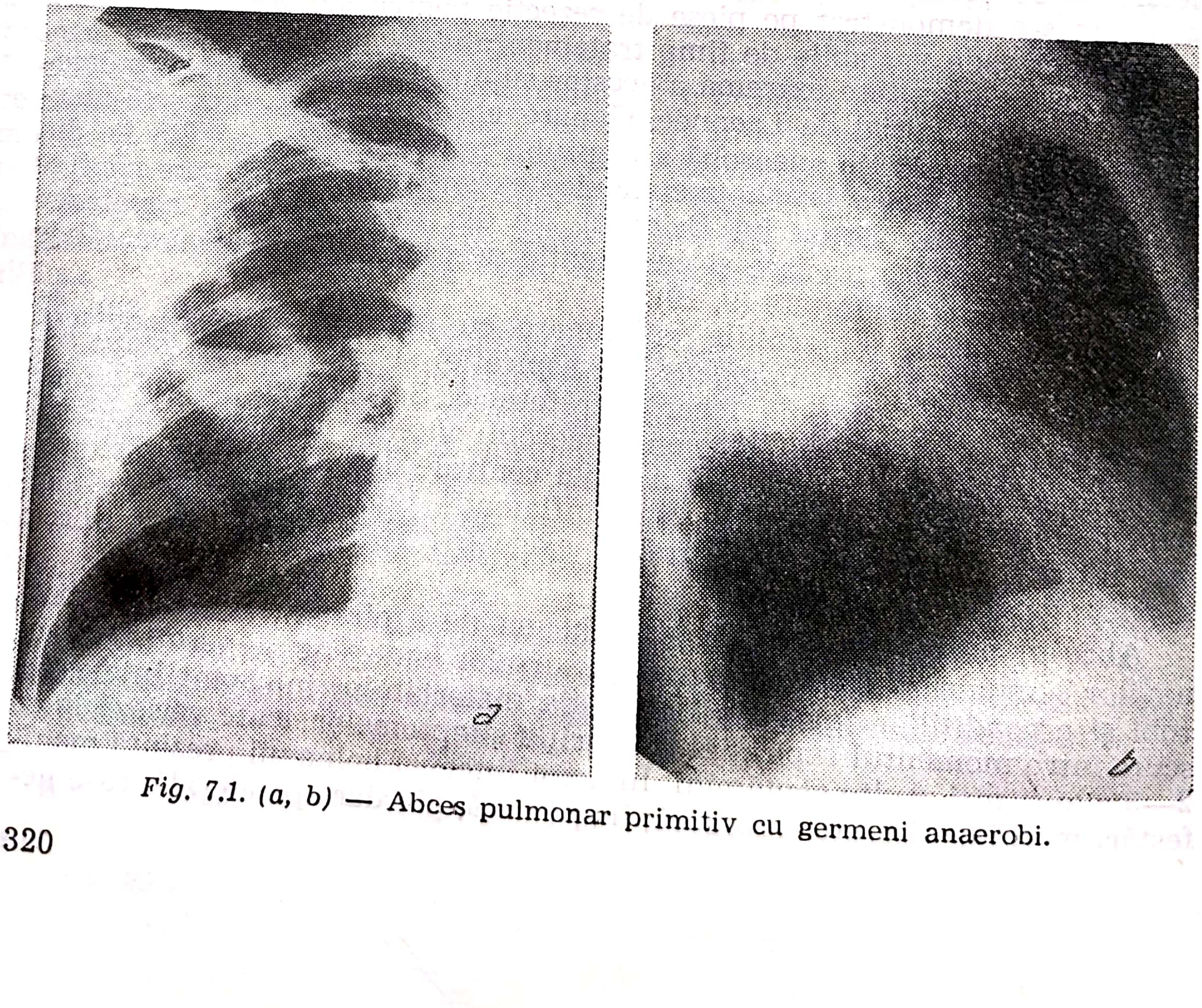


Fig. 7.1. (a, b) — Abces pulmonar primitiv cu germeni anaerobi.

primitive sînt unice în 60—80% din cazuri și au ca localizare selectivă segmentele posterioare (dorsal superior și inferior) și segmentul axilar superior. Plămînul drept este mai frecvent afectat decît cel stîng. La examinări repetate în timp, se poate înregistra variația dimensiunii și a nivelului lichidian, în funcție de alternanțele de retenție și drenaj ale focarului.

Dintre formele radioclinice particulare ale abceselor pulmonare pot fi citate: a. abcesele lobului mediu, lingulei și piramidei bazale, caracterizate prin drenajul lor deficitar, prin importanța leziunilor adiacente și prin precocitatea formării bronșiectaziilor; b. abcesele mari sau gigante (peste 6 cm), care conduc la vindecări cu defect (cavități reziduale, bronșiectazii) și necesită mai frecvent intervenții chirurgicale și c. abcesele pulmonare asociate cu empieme 25—30% din totalul cazurilor care pun probleme terapeutice speciale (vezi „Tratament").

Examenul bronhoscopic indică prezența secrețiilor purulente în bronșiile aferente focarului și modificări locale de tip congestiv inflamator ale mucoasei bronșice.

Hemograma arată creșterea numărului leucocitelor pînă la 20—3 000/ml, cu devierea spre stînga a formulei Arneth și o anemie, uneori severă. VSE este crescută.

Examenul microscopic al sputei purulente (Gram) evidențiază o floră bacteriană polimorfă în care pot fi recunoscute unele aspecte morfologice evocatoare: bacili gram-negativi subțiri, cu capete ascuțite (Fusobacterium), bacili gram-negativi colorați neregulat, uneori bipolar (Bacteroides), ș.a. Cultura aspiratului transtraheal, aspiratului bronșic, puroiului pleural, sau sîngelui, permite evidențierea speciilor anaerobe și aerobe, menționate mai sus.

Evoluția abceselor pulmonare netratate, cunoscută din literatura epocii preantibiotice, era de regulă nefavorabilă, cu peste 50% cronicizări și constituirea unei piosclerozе pulmonare ireversibile, peste 30% decese și numai cca 20% vindecări prin drenajul complet al colecției purulente. Complicațiile erau numeroase și grave: hemoptizii, gangrenă pulmonară, septicopioemie, abcese metastazice, empieme pleurale, piopneumotorax, bronșectazii (abcese bronșectaziante), tuberculoză pulmonară, amiloidoză, insuficiență cardiopulmonară ș.a.

După introducerea și extensia antibiochimioterapiei s-a înregistrat în primul rînd o reducere drastică și rapidă a incidenței abceselor pulmonare comune, datorită utilizării largi a penicilinei și antibioticelor cu spectru larg, încă din faza de debut a oricărei infecții respiratorii. S-a obținut de asemenea o remarcabilă rărire a complicațiilor locale și generale, iar prognosticul a devenit favorabil pentru majoritatea cazurilor.

Pneumoniile necrozante cu anaerobi (supurații pulmonare difuze cu anaerobi), cunoscute încă din epoca prechimioterapică, constituie o formă gravă, cu letalitate ridicată, de supurație pulmonară, caracterizată prin leziuni cu tendință extensivă și focare multiple de necroză și excavație.

Tabloul clinic este cel al unei infecții severe, cu febră ridicată (39—40°), stare generală profund alterată, leucocitoză depășind 20 000 celule/ml și bronhoree purulentă, cu miros fetid sau putrid. S-au descris de asemenea forme fulminante conducînd la deces, în ciuda unei chimioterapii intensive și corecte precum și rare cazuri asimptomatice, descoperite cu prilejul unor examene radiologice de rutină (9). Potențialul necro-

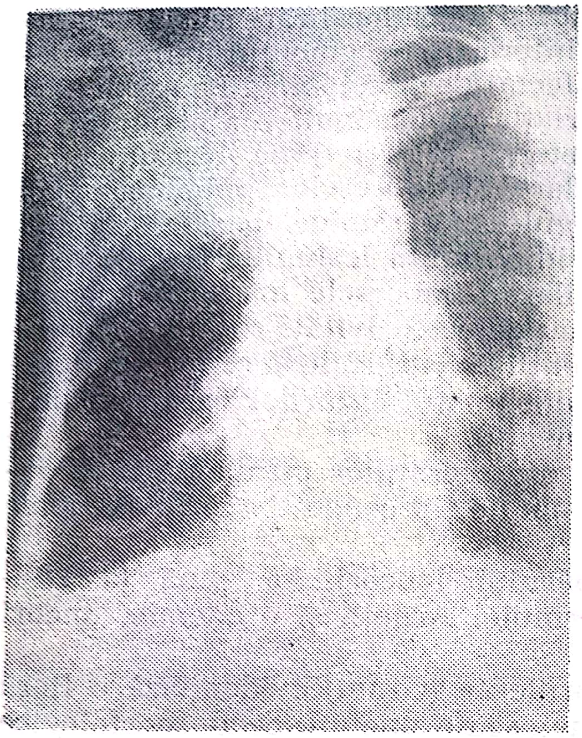


Fig. 7.2. — Supurație pulmonară difuză cu germeni anaerobi.

zant al infecției culminează în cazurile de gangrenă pulmonară, cînd sputa purulentă conține fragmente mortificate de țesut pulmonar, cu miros putrid de mare intensitate (10).

Tabloul radiologic se caracterizează prin tendința extensivă a opacităților pulmonare, care inițial limitate la un segment sau lob, pot invada un plămîn întreg, sau chiar ambii plămîni. Pierderile de substanță se traduc prin zone multiple de hiperclaritate, de regulă de mici dimensiuni (sub 1 cm), neregulate și inegale, dezvoltate în sînul opacităților. Prin confluare, zonele de excavare pot da naștere la cavități de dimensiuni mari, cu nivel de lichid. 30—40% din pneumoniile necrozante se asociază cu empieme pleurale.

Examenul bacteriologic evidențiază o floră similară celei din abcesele pulmonare, în care domină bacteriile anaerobe, fapt care sugerează că pneumoniile necrozante cu anaerobi nu reprezintă o categorie etiologică, ci una patogenică. În același sens pledează și unele rezultate experimentale care au arătat că, la animal, aceiași tulpină bacteriană anaerobă poate produce fie abcese pulmonare (inocul mic sau mediu), fie pneumonii necrozante (inocul mare) (13).

Prognosticul pneumoniilor necrozante cu anaerobi este încă grevat de o letalitate ridicată (circa 20%), decît a tuturor celorlalte infecții pleuropulmonare cu anaerobi.

Pneumonia neexcavată cu anaerobi, era considerată în era preantibiotică drept o etapă *precursoare* a abcesului pulmonar (faza de „focar închis"), uneori surprinsă prin examene radiologice efectuate în faza precavitară a supurației (7).

Mai recent, practica sistematică a examenului bacteriologic adaptat exigențelor izolării germenilor anaerobi, a permis diagnosticarea unui număr sporit de cazuri din această categorie și precizarea variantelor ei evolutive (2).

Pe plan clinic, absența semnelor cardinale ale supurațiilor pulmonare comune (spută purulentă, necroză tisulară și debut insidios) poate conduce la diagnosticul eronat de pneumonie „banală". Singurul element de suspectare a intervenției germenilor anaerobi este identificarea anamnestică în trecutul apropiat (cîteva zile) a unei situații compatibile cu *aspirația* de material infectant (alterări ale cunoștiinței, disfagie etc.), element care indică investigația bacteriologică corespunzătoare.

Tabloul radiologic nu are nimic caracteristic (opacitate segmentară, plurisegmentară sau lobară, fără semne de excavare).

Răspunsul la chimioterapie este prompt în majoritatea cazurilor. Netratate, asemenea cazuri ar evolua, cu multă probabilitate, spre constituirea de abcese pulmonare tipice sau empieme.

De la această regulă există însă și excepții, reprezentate de unele cazuri la care pneumonia persistă mai multe luni fără tendință de necroză. Acestea ar putea reprezenta rare forme *cronice* ale pneumoniilor cu anaerobi, semnalate încă din perioada preantibiotică (14).

Examenul bacteriologic evidențiază speciile anaerobe întîlnite în toate formele de supurații pulmonare cu mențiunea că asocierea germenilor anaerobi cu cei aerobi este mai frecventă.

Abcesele pulmonare metastazice (hematogene) cu anaerobi. Frecvent în perioada preantibiotică, abcesele pulmonare hematogene, avînd drept focar primar, fie anginele fuso-spirilare Plaut-Vincent (produse de asociația *Fusobacterium-Spirochaeta Vincenti*), fie infecțiile cu anaerobi ale colonului și tractului urogenital feminin (perforații apendiculare, infecții genitale post-postum sau post-abortum, traumatisme abdominale ș.a.), au devenit în prezent rare, datorită aplicării sistematice și precoce a antibioticelor în toate infecțiile.

Mecanismul patogenic implică drept verigă intermediară, fie o tromboflebită septică generatoare de embolusuri septice, fie o bacteriemie care dă naștere la focare metastatice. Abcesele pulmonare hematogene sînt deseori multiple și cu sediu periferic. Ele nu prezintă diferențe semnificative, pe plan radioclinic față de cele bronhogene, cu mențiunea că determinarea pulmonară coexistă cu tabloul grav al septicemiei de origine.

Supurații pulmonare secundare cu anaerobi. Infecțiile cu germeni anaerobi se pot relativ rar grefa pe leziuni preexistente, ca: infarcte pulmonare, tumori bronhopulmonare, leziuni tuberculoase active sau sechelare ș.a. Flora bacteriană este de regulă mixtă, incluzînd alături de speciile anaerobe și specii aerobe sau facultativ aerobe. Tabloul radioclinic este fie cel de abces pulmonar, fie cel de supurație pulmonară difuză.

SUPURAȚIILE PULMONARE CU BACTERII AEROBE

Supurațiile *primitive* comune sînt în prezent considerate ca aparținînd în cvasitotalitatea lor patologiei anaerobe.

Infecțiile cu bacterii piogene *aerobe* produc supurații pulmonare prin patru mecanisme principale: a) complicare supurativă a pneumoniilor bacteriene (pneumonii bacteriene abcedate sau necrozante), b) mecanism hematogen (bacteriemie cu metastaze pulmonare), c) propagare la plămîni a unei supurații de vecinătate și d) infecție secundară a unor leziuni pulmonare preexistente.

a) Pneumoniile *stafilococice* și cele cu *Klebsiella, Pseudomonas, Proteus* au o pronunțată tendință la necroză și supurație. Abcedarea este mai rară, în prezent în pneumoniile cu *E. coli* și în cele cu pneumococi (vezi „Pneumonii").

b) În infecțiile *stafilococice* cu sediu extratoracic (furuncule, foliculită și alte infecții stafilococice ale pielii, plăgi infectate, intervenții abdo-

21*

minale și prostatice, proteze valvulare cardiace, endocardite ale valvei tricuspide, omfabite ale noului născut, toxicomanie cu autoadministrare parenterală a drogului ș.a.) bacteriemia poate conduce la însămînțarea plămînului, dînd naștere la focare infiltrative diseminate, deseori ulcerate și asociate cu empiem pleural. În cazurile cele mai tipice, sindromul septic caracterizat prin frisoane intense, febră remitentă sau intermitentă și stare toxică, apare la un pacient cu o plagă a pielii, sau cu o altă sursă decelabilă de stafilococi și este însoțit de simptome de afectare a tractului respirator. Metastazele pot fi multiple și concomitente (piele și hipoderm, articulații, oase, mușchi). Sputa purulentă, uneori stratificată, tusea și durerea toracică, la care se pot adăuga hemoptiziile, constituie semnele obișnuite ale supurației pulmonare stafilococice. Examenul radiologic evidențiază umbre bilaterale de tip bronhopulmonar confluent care se excavează rapid dînd naștere la cavități cu perete subțire. În spută se evidențiază ca floră dominantă, stafilococii.

Infecțiile *streptococice* ale pielii (impetigo, erizipel, ectima, plăgi infectate), aparatului genital feminin (septicemia puerperală cu flebită și embolii septice, avorturi septice ș.a.), infecțiile postoperatorii (mai ales abdominale și cutane), infecții urinare și ale intestinului (perforații) au deseori caracter bacteriemic și pot da naștere la determinări pulmonare, dar abcesele pulmonare streptococice sînt mai rare decît cele stafilococice.

Infecțiile cu bacterii gram negative. Enterobacteriile sînt germeni „oportuniști“, care afectează cu predilecție bolnavii spitalizați (nou-născuți, canceroși, bolnavii cu arsuri, bolnavii intubați și ventilați mecanic ș.a.). Bacteriemiile cu germeni gram-negativi au drept principali agenți cauzali, citați în ordinea frecvenței: *E. coli*, grupul *Klebsiella-Aerobacter-Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Proteus*. Sursa cea mai importantă este tractul urinar iar descărcările bacteriemice se produc mai ales în cursul intervențiilor chirurgicale și manevrelor instrumentale de specialitate. De asemenea în avorturile septice *E. coli* poate produce septicemii fulminante. *Klebsiella* poate invada circulația pornind dintr-un focar gastro-intestinal. *Pseudomonas* este relativ frecvent vehiculat de instrumentarul și echipamentul serviciilor de terapie intensivă respiratorie, de bronhologie și urologie. În general speciile grupului bacteriilor gram negative pot contribui la bacteriemiile apărute după intervențiile chirurgicale pe tractul gastrointestinal, biliar și urinar. Bolnavii cu diabet, ciroză hepatică și mucoviscidoză sînt îndeosebi vulnerabili.

Determinările pulmonare sînt de regulă de tip bronhopneumonic difuz. Formarea de abcese este relativ rară, comparativ cu cea din septicemiile stafilococice (11).

Abcesele pulmonare cu *bacili tifo-paratifici* prezintă azi numai un interes istoric.

c) *Supurații de contiguitate* cu piogeni „banali“ se pot întîlni rar în traumatismele toracice deschise, abcesele subfrenice, supurațiile mediastinale sau costale.

d) *Supurațiile pulmonare secundare* cu bacterii aerobe se grefează frecvent pe leziuni pulmonare preexistente, „mascînd“ etiologia afecțiunii de bază și determinînd erori de conduită diagnostică și terapeutică (tabelul III). Uneori o supurație pulmonară se poate instala în cavități restante tuberculoasă și deveni cronică. (Sindrom de supurație pulmonară cronică posttuberculos).

*

Abcesele pulmonare amoebiene, evoluează, de regulă paralel cu cele hepatice. Simptomatologia este mixtă, hepatică și pulmonară (hepatomegalie, tuse rebelă, dureri toracice) și culminează prin vomică (puroi abundent, paucimicrobian, colorat uniform în roșu sau brun și conținînd agentul patogen). Abcesele pulmonare sînt obișnuit solitare și datorite propagării transdiafragmatice a supurației hepatice. Abcesele hematogene pot fi multiple, bilaterale și fără contact diafragmatic.

Supurații pulmonare fungice. Forma toracică a *actinomicozei* se caracterizează prin abcese invadante, care pornind de la plămîn se propagă la pleură, peretele costal și părțile moi, fistulizînd percutanat iar *Aspergiloza* în forma sa de infecție „oportunistă“ determină uneori la bolnavi imunodeprimați, focare de densificare pulmonară care pot abceda, sau multiple microabcese diseminate, de origine hematogenă. Alte micoze care, relativ rar, ajung la necroză și excavare a leziunilor pulmonare sînt nocardioza, melioidoza, histoplasmoza și coccidioidomicoza (v. și „Micoze pulmonare“).

*

Diagnosticul supurațiilor pulmonare. Semnele de prezumție și de certitudine ale supurațiilor pulmonare cu bacterii *anaerobe* sînt redate în tabelul II. Supurațiile care succed la interval de cîteva zile sau cîteva săptămîni unor episoade ca: ebrietatea cu inconștiență prelungită, crizele comițiale, anestezia generală pentru intervenții chirurgicale, abuz de droguri (toxicomanie sau tentative de sinucidere) etc. ca și preexistența tulburărilor de deglutiție (tumori sau boli esofagiene, tulburări neurologice) episoade care favorizează aspirația conținutului oral, întotdeauna contaminat ca o bogată floră anaerobă, sînt de obicei supurații cu bacterii anaerobe. Dintre sursele endogene de germeni anaerobi, infecțiile dentare, în special periodontitele, sînt prezente la o proporție importantă de bolnavi cu supurații pulmonare. Debutul subacut sau cronic, cu fenomene infecțioase puțin zgomotoase, precedînd apariția semnelor de supurație, pare a fi caracteristic pentru aproape 2/3 din supurațiile cu anaerobi (8). În sfîrșit caracterul *primitiv* al supurației și *tipul* radioclinic de abces sau supurație difuză constituie un puternic element de prezumție în favoarea rolului etiologic al germenilor anaerobi.

Mirosul fetid sau putrid al sputei este un semn patognomonic. El lipsește însă în 40-50% din cazuri, fie datorită particularităților florei (unii coci anaerobi nu dau fetiditate), fie datorită caracterului „închis“ al leziunilor pulmonare.

Cultivarea bacteriilor aerobe din sputa purulentă nu are semnificație diagnostică decît în condiții tehnice speciale vizînd recoltarea transportului și prelevarea de laborator a produsului patologic. În practică, o orientare utilă o poate da examenul frotiului colorat cu Gram care poate evidenția o floră mixtă în general bogată și, uneori, morfologia caracteristică unor specii anaerobe.

Faptul că, operînd cu un produs patologic adecvat (sputa obținută prin aspirație bronhoscopică protejată, sau spută spălată după metoda Mulder), culturile în *aerobioză* rămîn sterile sau sărace, constituie un

Tabelul II

Diagnosticul pozitiv al supurațiilor pulmonare cu germeni anaerobi

1. **Semne de prezumție**

   Episod anamnestic compatibil cu aspirația conținutului oral sau gastric[1].
   Prezența unor surse endogene de bacterii anaerobe (dentare, urogenitale, intestinale)[2].
   Leziuni necrotic-cavitare cu bronhoree purulentă

2. **Semne de certitudine**

   Fetiditatea sputei
   Examen bacteriologic sugestiv sau confirmativ.[3]
   Răspuns prompt la penicilinoterapie

---

[1] Comă, anestezie generală, epilepsie, ebrietate, tulburări de deglutiție, intervenții ORL etc.
[2] Perforații apendiculare sau intestinale, avorturi septice, intervenții chirurgicale pe colon ș.a.
[3] Floră mixtă pe frotiurile din spută cu culturi sterile pentru germeni aerobi, izolarea de bacterii *anaerobe* din aspiratul transtraheal, puroiul pleural, sînge, aspiratul fibrobronhoscopic „protejat“.

argument în plus. În sfîrșit răspunsul terapeutic prompt la penicilinoterapie este caracteristic pentru majoritatea supurațiilor cu anaerobi. În unele cazuri se poate recurge la un „test terapeutic“ cu Metronidazol, medicament fără acțiune asupra bacteriilor piogene comune aerobe, urmărindu-se pe lîngă efectul clinic, dinamica florei bacteriene de pe frotiurile de spută (rarefacție în caz de supurație cu anaerobi).

Examenul bacteriologic al sputei pentru evidențierea bacteriilor anaerobe ca și metodele adecvate de recoltare a sputei sînt încă puțin răspîndite în practica staționarelor și dispensarelor. O eroare încă frecventă este atribuirea rolului cauzal bacteriilor *aerobe*, evidențiate prin metodele uzuale de cultură și antibiogramă, și acestea deseori imperfecte, și orientarea tratamentului potrivit acestor date. Față de o asemenea conduită, valorificarea corectă a semnelor radioclinice și de laborator care susțin *prezumția de* supurație cu germeni anaerobi (v. mai sus) este mai avantajoasă, atît pe plan diagnostic cît și pe plan terapeutic.

Abcesele pulmonare și supurațiile difuze *primitive* cu germeni *aerobi* sînt în prezent rare. Diagnosticul lor este fie un diagnostic ignorat, la cazurile cu bacterii aerobe sensibile la tratamentul standard aplicat supurațiilor primitive (vezi „Tratament“), fie un diagnostic de eliminare la cazurile la care după suprimarea florei anaerobe prin tratament adecvat supurația persistă, în special prin suprainfecție cu germeni „de spital“ (enterobacterii sau *Pseudomonas*).

Diagnosticul supurațiilor pulmonare hematogene are drept puncte de reper: identificarea sursei de infecție și a accidentului declanșant al bacteriemiei (avort septic, perforație apendiculară, manevre instrumentare în infecțiile urinare etc.) și semnele de infecție generală care includ și pe cele de supurație pulmonară cu germeni anaerobi. Secvența episoadelor morbide clarifică de regulă și diagnosticul supurațiilor pulmonare de contiguitate, în traumatismele toracice, abcesele subfrenice, sau empiemele mediastinale. În abcesele amoebiene elementele diagnosticului sînt: anamneza, coexistenţa afectării hepatodigestive, topografia abcesului (juxtadiafragmatică) aspectul puroiului evacuat şi examenul de laborator.

Indiferent de originea şi tipul supuraţiei pulmonare evaluarea corectă a bronhoreei purulente necesită colectarea într-un vas gradat a sputei eliminate în 24 ore, examinarea aspectului şi mirosului precum şi a volumului ei. Un element important de diagnostic este încrucişarea curbelor temperaturii şi volumului sputei în cursul episoadelor de retenţie şi evacuare a abceselor. În abcesele pulmonare decapitate prin tratamente antibiotice anterioare, investigaţia anamnestică atentă capătă o deosebită importanţă. Ea poate identifica o vomică discretă sau fetiditatea pasageră a sputei şi respiraţiei şi corelează tabloul actual cu tratamentul „orb“ deja aplicată (12).

Odată stabilit diagnosticul de supuraţie pulmonară, este necesară precizarea naturii primitive sau *secundare* a bolii (tabelul III).

Tabelul III

Supuraţii pulmonare secundare

1. *Stenoze bronşice (supuraţii retrostenotice)*
    - cancer bronşic
    - metastaze pulmonare neoplazice
    - corpi străini endobronşici
    - tumori benigne endobronşice
    - stenoze bronşice tuberculoase
2. *Chisturi pulmonare*
    - chisturi hidatice
    - chisturi bronhogene
3. *Dilataţii bronşice*
    - abcese bronşectatice
    - supuraţii pulmonare peribronşice
4. *Malformaţii congenitale*
    - chisturi congenitale sechestraţii pulmonare

Supuraţiile pulmonare bronhogene sînt în peste 50% din cazuri secundare unor afecţiuni preexistente. Dintre acestea pe primul plan se află cancerul bronhopulmonar. Este recomandabil ca la bolnavii trecuţi de 45 ani orice supuraţie bronhopulmonară să fie considerată ca fiind pe un fond malign, pînă cînd investigaţiile diagnostice şi urmărirea în timp infirmă această ipoteză. Bronhoscopia trebuie practicată sistematic, deoarece mai mult de 50% din cancerele bronşice supurate pot fi astfel descoperite. Alături de bronhoscopie, bronhografia, examenul histologic al biopsiilor şi examenul citologic al sputei pot preciza diagnosticul. Un argument clinic în favoarea originii neoplazice a supuraţiei îl constituie caracterul recurent al acesteia, răspunsul incomplet la tratamentul chimioantibiotic intensiv, frecvenţa hemoptiziilor. În bronşiectaziile abcedate (abcese bronşectazice, supuraţii pulmonare peribronşectatice) semnele radioclinice de supuraţie pulmonară apar la un supurant bronşic cronic, eventual cunoscut ca purtător de bronşectazii (bronhografii anterioare). Supuraţiile peribronşectazice îmbracă de regulă aspectul de supuraţie pulmonară difuză cu evoluție cronică. Dintre chisturile pulmonare infectate, supurează mai frecvent cele cu conținut lichidian (bronhogene sau hidatice), mai ales cele evacuate. În favoarea originii chistice a supurației pledează regularitatea conturului cavității și în cazul chisturilor aeriene, multiplicitatea posibilă a imaginilor. Deseori diagnosticul nu poate fi pus decît pe piesa de exereză pulmonară. În cazul corpilor străini endobronșici, diagnosticul este deseori orientat de indicațiile anamnezei (inhalarea accidentală de fragmente alimentare sau obiecte diverse, anestezie generală în trecutul apropiat ș. a.) și asigurat prin bronhoscopie, care în majoritatea cazurilor permite și extragerea corpului străin. Stenozele bronșice produse de tumorile benigne sau de tuberculoza bronșică se complică rar cu abcese pulmonare. Diagnosticul este și în acest caz bazat pe datele investigațiilor bronhologice (bronhoscopie și bronhografie), radioclinic și de laborator. Tuberculoza pulmonară se poate ascunde, în cazuri relativ rare, sub masca unei supurații pulmonare (debuturi supurative ale ftiziei). Aspectul radiologic de imagine hidro-aerică, ca și simptomatologia dominantă de bronhoreea purulentă, uneori fetidă, pretează la confuzie cu abcesul pulmonar primitiv. Bacilii tuberculoși nu pot fi, de regulă, evidențiați decît după atenuarea puseului supurativ prin tratament antibiotic adecvat. În cursul evoluției tuberculozei, supurațiile parenchimatoase sînt excepționale, nu însă și cele bronșice avînd ca substrat bronșectaziile bacilare. Uneori un sindrom de supurație pulmonară se poate constitui prin inhalarea infecției și ulterior a supurației în cavități restante foste tuberculoase (v. cap. Sindroamele posttuberculoase). Complicarea supurațiilor pulmonare cronice prin tuberculoză este în prezent rară. Emisiuni temporare de bacili tuberculoși eliberați prin liza supurativă a unor fragmente de țesut tuberculos cicatriceal, pot fi, ocazional, observate în supurațiile pulmonare (bacili „de sortie“).

Tratament. Drenajul focarelor supurative trebuie asigurat sistematic indiferent de cauza, tipul și sediul procesului morbid. Drenajul de postură previne retenția puroiului în focare, reduce fenomenele septice și facilizează acțiunea chimioterapiei antibacteriene. În cazul coexistenței unui empiem pleural, este obligatorie puncția pleurală evacuatoare și spălătura pleurală cu ser fiziologic, urmată de chimioterapie generală și locală. Empiemele greu evacuabile prin puncție, datorită topografiei și închistării, vor fi drenate chirurgical (pleurotomie cu drenaj). Bronhoaspirația endoscopică, la nevoie repetată la 3-7 zile, este un mijloc eficace de facilitare a drenajului supurației, la care pot fi adăugate, în funcție de particularitățile fiecărui caz, administrarea substanțelor bronhodilatatoare, hidratarea per orală sau parenterală și oxigenoterapie.

Dat fiind rolul dominant al florei bacteriene anaerobe în supurațiile pulmonare primitive, penicilinoterapia reprezintă tratamentul lor de elecție. În tabelul IV sînt redate normele tratamentului corect al supurațiilor pulmonare cu germeni anaerobi.

Penicilinoterapia, simplă sau asociată (tabelul IV), s-a dovedit capabilă să vindece per primam peste 80% din abcesele pulmonare primitive. Insuccese terapeutice (cronicizări, recăderi) pot fi observate mai ales în cazurile grave, cu leziuni necrotice extinse și complicații pleurale (empiem), asociate cu condiții de teren defavorabile (cașexie, debilitate, etilism, diabet etc.). Principala sursă de insuccese terapeutice este însă

Tabelul IV

Chimioterapia supurațiilor pulmonare cu germeni anaerobi

a) *În cazuri comune:*
Perfuzii cu *Penicilină* G, 10—20 megaunități/24 ore administrate intravenos, în 2 perfuzii de 2—4 ore cu 5—10 megaunități[1, 2], la care se poate adăuga *Probenecid* (4×500 mg/24 ore) în vederea creșterii concentrațiilor sanguine ale penicilinei.

După dispariția fenomenelor acute și reducerea supurației se continuă cu: Penicilină G 3,6—4,8 megaunități/24 ore în 2—4 injecții intramusculare sau: Procain-penicilină 2×0,8—1,2 ore *per os* pînă la suprimarea bronhoreei și stabilizarea imaginii radiologice (în total 3—12 săptămîni).

b. *În cazuri de excepție* (cu risc vital, sau cu răspuns terapeutic nesatisfăcător după primele zile de tratament).
Penicilină G (10—20 megaunități/24 ore în perfuzii endovenoase)+Gentamicină (4—5 mg/kg/24 ore)+Metronidazol (2×0,5 g/24 ore)[3]. În continuare, tratament individualizat în funcție de răspunsul terapeutic și datele bacteriologice.

1. Majoritatea bacteriilor anaerobe sînt sensibile la penicilină,
2. sau o singură perfuzie endovenoasă dimineața cu 5—20 megaunități Penicilină G și administrarea după 12 ore a unui preparat cu rezorbție lentă injectabil intramuscular (Procain-penicilină: 1,2—2,4 megaunități).
3. Schemă acoperind eventualitatea penicilinorezistenței florei anaerobe (*B. fragilis* și ocazional *B. melaninogenicus* sau *Fusobacterium*) și/sau aerobe (stafilococi, enterococi).

Tabelul V

Chimioantibiotice indicate în supurațiile pulmonare cu germeni aerobi

Agent cauzal	de rang I	Medicamente indicate	
		de rang II	de rang III
Coci gram-pozitivi			
Diplococcus pneumoniae	Penicilină G	Cefalosporine Clindamicină Eritromicină Lincomicină Cloramfenicol	Tetracicline
Streptococcus pyogenes	Penicilină G	Clindamicină Eritromicină Lincomicină	Cefalosporine
Staphylococcus aureus			
Penicilino-sensibil	Penicilină G	Cefalosporine	Clindamicină Eritromicină Gentamicină Lincomicină Vancomicină
penicilino-rezistent	Oxacilină Nafcilină Meticilină		
Bacili gram-negativi			
Klebsiella pneumoniae	Kanamicină Gentamicină Cefalosporine	Cloramfenicol Tetraciclină	Colistină Polimixină B
Pseudomonas aeruginosa	Carbenicilină Gentamicină	Tobramicină	Colistină Polimixină B
Proteus (cu excepția *P. mirabilis*)	Carbenicilină Kanamicină	Gentamicină	Cloramfenicol Streptomicină Tetraciclină
E. coli	Ampicilină Gentamicină	Cefalosporine Cloramfenicol Tetracicline	Colistină Kanamicină

constituită de tratamentele incorecte (medicamente inadecvate, doze prea mici, abandon prematur). Unele eşecuri terapeutice pot fi rezolvate „per secundam", fie prin reluarea unei chimioterapii „ţintite", orientate de examenul bacteriologic şi antibiograma sputei (v. şi tabelul V), fie prin intervenţie chirurgicală.

Tratamentul *chirurgical* (reacţii lobare sau pneumonectomii) este indicat în supuraţiile pulmonare cronicizate, după 3-6 luni de tratament medical ineficace, interval în care constituirea unei pioscleroze lezionale reduce progresiv, pînă la anulare, şansele unei vindecări prin mijloace conservatoare (6).

Complicaţiile supurative ale pneumoniilor bacteriene cu germeni *aerobi* se tratează după principiile şi metodele indicate la cap. „Pneumonii". Abcesele metastatice reclamă un tratament medical care vizează depăşirea momentului acut, prin chimioterapie adaptată chimiosensibilităţii germenilor şi la cazurile indicate, extirparea sau drenarea focarului primar.

Tratamentul supuraţiilor secundare se desfăşoară de regulă în doi timpi: a) tratamentul chimioantibiotic, aplicat după normele indicate mai sus şi b) tratament chirurgical, destinat să înlăture prin exereză, excizie, rezecţie cu bronhoanastomoză ş.a. cauza primară.

Abcesele pulmonare amoebiene au drept tratament de elecţie Metronidazolul (2,4—3 g/24 ore) în cură de 10 zile sau mai mult, sau Timidazolul (Fasigyn) 1,5—2 g/24 ore.

BIBLIOGRAFIE

1. **Bariéty M.** — Evolution des idées et des faits en matière de suppurations pulmonaires, Rev. Prat., 1970, 20, 2 323—2 328.
2. **Bartlett J. G., Finegold S. M.** — Anaerobic infections of the lung and pleural space, Amer. Rev. Resp. Dis., 1974, **110**, 56—77.
3. **Bartlett J. G., Gorbech S. L., Tally F. P., Finegold S. M.** — Bacteriology and treatment of primary lung abscess, Amer. Rev. Resp. Dis., 1974, **109**, 510—518.
4. **Bartlett J. G., Rosenblatt J. E., Finegold S. M.** — Percutaneous transtracheal aspiration in the diagnosis of anaerobic pulmonary infection, Ann. intern. Med., 1973, **79**, 535—540.
5. * * * — Centru de calcul al Ministerului Sănătăţii. Date statistice pe anul 1978.
6. **Coman G.** — Supuraţiile bronhopulmonare, Ed. medicală, Bucureşti, 1977.
7. **Coury Ch., Rouillière R., Capronnier G.** — Abcès du poumon de l'adulte en poumon sain à pyogènes banals, Rev. Prat., 1970, **20**, 2 339—2 354.

7 a. **Eskenasy Alex., Ionescu J.** — Les limites du remaniement thérapeutique dans les suppurations du parenchyme pulmonaire. Etude histopatologique, Poumon, 1967, **23**, 853—866.

7 b. **Eskenasy Alex.** — Pneumopatiile cronice. Condiţionare, morfopatologie, patogeneză. Edit. Academiei, Bucureşti, 1981.

8. **Finegold S. M.** — Anaerobic Infections of Lungs and Pleura, în: „Pulmonary Diseases and Disorders", (sub red.) Fishman A. P., McGraw-Hill Book Company, New York, 1980.
9. **Finegold S. M.** — Lung Abscess and Necrotizing Pneumonia, în: „Pulmonary Diseases and Disorders". McGraw-Hill Book Company, New York, 1980.
10. **Galy P., Grune I.** — Que reste-t-il des gangrènes pulmonaires? Rev. Prat., 1970, **20**, 2 383—2 386.

8.

PNEUMONIILE

Definiție. Noțiunea de pneumonie cuprinde bolile caracterizate prin inflamație fără supurație a parenchimului pulmonar, realizînd un sindrom de condensare decelabil clinic, sau doar radiologic.

Etiologie. În geneza pneumoniilor, în afara factorilor favorizanți, asupra cărora vom reveni mai jos, cauza determinantă cea mai frecventă este infecția bacteriană (70% din pneumonii), din care 90% este reprezentată de pneumococ și 10% de alte bacterii. După Voiculescu frecvența germenilor ar fi 50,2% pentru pneumococ, 30,1% pentru stafilococ, 19,5% pentru bacili gram negativi și 4,1% pentru streptococ. De menționat că spectrul etiologic al pneumoniilor variază în funcție de regiunea geografică și strictețea examenului sputei.

Virusurile sînt incriminate în 25% din cazuri (se includ aici și bacteriile cu caractere speciale, de tipul Mycoplasmei, Rickettsiilor și Chlamydiei) și doar 5% sînt determinate de fungi paraziți, protozoare, substanțe chimice, pulberi, alergeni ș.a. (tabelul I).

Tabelul I

Clasificarea etiologică a pneumoniilor

1. Pneumonii bacteriene
2. Pneumonii virotice (inclusiv Mycoplasme, Rickettsii, Chlamydii)
3. Pneumonii alergice
4. Pneumonii fungice
5. Pneumonii cu protozoare
6. Pneumonii din diverse boli
7. Pneumonii chimice
8. Pneumonii fizice

O amănunțire a clasificării de mai sus cu includerea unor parametri patogenici și clinici (primitivitatea sau secundaritatea bolii, caracterul acut sau cronic, permit următoarea clasificare clinico-etiopatogenică) (tabelul II).

Deși frecvența lor a scăzut față de trecut, pneumoniile sînt o cauză principală de deces în special la bătrîni, copii și la cei cu boli bronhopulmonare cronice (între 5—10% din cazurile internate în spital).

Clasificarea pneumoniilor se poate face după criterii unice, sau combinate: etiologice, patogenice, morfopatologice, epidemiologice, clinico-radiologice etc. Întrucît însă singura clasificare care are valoare practică în vederea sancţiunii terapeutice este cea etiologică, o prezentăm mai jos (tabelul II).

Tabelul II

Clasificarea clinico-etiopatogenică a pneumoniilor

1. *Pneumonii primitive acute*
    1.1. Pneumonii primitive acute infecţioase
    1.1.1. Pneumonii bacteriene (70%) (spitaliceşti şi extraspitaliceşti)
    1.1.1.1. Pneumococ (90%)
    1.1.1.2. Streptococ (5%)
    1.1.1.3. Stafilococ (5%) şi (20% în cursul epidemiilor de gripă)
    1.1.1.4. Klebsiella pneumoniae-b. Friedländer (1%)
    1.1.1.5. Haemophillus influenzae-b. Pfeiffer
    1.1.1.6. Germeni gram negativi necapsulaţi (coli, Proteus, Pseudomonas, Serratia)
    1.1.1.7. Anaerobi (Bacteroides, Fusobacterium, Clostridium)
    1.1.1.8. Spirochete (Treponema pallidum)
    1.1.1.9. B. Koch (pneumonia tuberculoasă)
    1.1.1.10. Germeni neclasificaţi (Legionella pneumophyla)
    1.1.2. Pneumonii nebacteriene (virotice, atipice)
    1.1.2.1. Mycoplasma pneumoniae
    1.1.2.2. Rickettsia
    1.1.2.3. Chlamidii
    1.1.2.4. Myxovirusuri
    1.1.2.5. Adenovirusuri
    1.1.2.6. Picornavirusuri.
    1.2. Pneumonii alergice
    1.2.1. Thermoactinomyces, Micropolispora (plămînul fermierilor, bagasioza, pneumonia cultivatorilor de ciuperci)
    1.2.2. Penicillium fr., Penicillium casei (suberoza, pneumonia spălătorilor de brînzeturi)
    1.2.3. Sitophilus granarius (pneumonia morarilor şi treierătorilor)
    1.2.4. Bacillus subtilis (pneumonia lucrătorilor cu detergenţi)
    1.2.5. Transfuzii multiple (pneumonia cu leucoaglutinine)
    1.2.6. Medicamente (nitrofurantoin, methotrexat, hipofiză etc., pneumonii medicamentoase)
    1.2.7. Alergeni neidentificaţi (cabanoza, boala papuaşilor, plămînul lucrătorului cu cafea, paprica, ceai, plămînul din varicelă etc.)
    1.3. Pneumonii micotice
    1.3.1. Fungi filamentoşi (Aspergillus, Mucormicoza)
    1.3.2. Levari (Candida, Cryptococus, Geotrichum)
    1.3.3. Fungi dimorfi (Coccidioïdes, Histoplasma)
    1.3.4. Bacterii asemănătoare fungilor (Actinomyces, Nocardia)
    1.4. Pneumonii cu protozoare
    1.4.1. Pheumocystis carinii
    1.4.2. Toxoplasma gondii
2. *Pneumonii secundare acute*
    2.1. Pneumonii din boli infecţioase (varicelă, herpes, mononucleoză, tuse convulsivă, tifoidă, paratifoidă, bruceloză ş.a.)
    2.2. Pneumonii de cauze circulatorii (infarct pulmonar, hipostatică, edem pulmonar acut sau cronic)
    2.3. Pneumonii prin alterări bronşice (corpi străini, tumori bronşice, bronşiectazii, stenoze bronşice, mucoviscidoză ş.a.)
    2.4. Pneumonii prin inhalaţie (CO_2 — boala lucrătorilor din silozuri, alte gaze — pneumonia gazaţilor, acizi — pneumonia de aspiraţie, pneumonia prin inhalaţie de fumuri metalice — Cd, As, Sb ş.a.)

3. *Pneumonii secundare cronice*
   - 3.1. Pneumonii acute cronicizate
   - 3.2. Pneumonii prin raze ionizante (pneumonia de iradiere)
   - 3.3. Pneumonii prin aspirație (pneumonia lipoidică)
   - 3.4. Pneumonii metabolice (pneumonia uremică)
   - 3.5. Pneumonia din boli de colagen
   - 3.6. Pneumonii de cauză necunoscută (sindromul Hamman-Rich, proteinoza alveolară).

Din această clasificare care a încercat să cuprindă majoritatea condensărilor ce pot fi încadrate în pneumonii, vor fi studiate în cele ce urmează numai pneumoniile bacteriene și virale. Celelalte pneumonii vor fi tratate la capitolele respective: alergice la alveolitele alergice, fungice la micoze etc.

Morfopatologie*. Procesul pneumonic se dezvoltă ca o reacție generală stereotipizată cu numeroase caractere comune, declanșată de acțiuni exercitate intralobular, predominant pe cale aeriană, dar și sanguină, de un număr extrem de mare de agenți activi sau inerți, cu calități fizico-chimice și biologice diferite, antigenice sau nu, care exercită receptorii neuroumorali din țesutul pulmonar. Reacția morfogenă a procesului declanșat interesează totdeauna toate componentele lobulare: uneori predomină afectarea spațiilor aeriene *(pneumonie)*, alteori interesarea pereților alveolari, a structurilor bronhiolare subepiteliale, ca și interlobulii *(pneumonită)*. În toate fazele procesului pneumonic, toate componentele lobulare sînt interesate în diferite proporții, predominanța afectării unor componente într-o anumită fază putînd trece în altă fază asupra altei componente.

Din aceste motive, cele două denumiri folosite de diverși autori — *pneumonie* și *pneumonită* — trebuie considerate, în linii mari sinonime. Cum particularitățile procesului pneumonic țin mai puțin de reacția fundamentală și mai mult de calitățile agentului patogen și de fenomene colaterale sau supraadăugate, folosirea diferențiată a celor două denumiri ar trebui condiționată de adăugarea cauzei sau condițiilor determinante. Fără această completare bine justificată, cele două denumiri reflectă numai afectarea predominantă la un moment dat a unor structuri, în cadrul interesării generale a tuturor componentelor lobulare. Tot astfel, termenul de *bronhopneumonie* atrage atenția asupra importanței componentei aerogene în morfogeneza procesului, asupra legăturilor aeriene între lobii interesați și asupra participării bronhiilor la procesul patologic.

Reacția generală pneumonică se constituie în cadrul unor faze corelate între ele, mai mult sau mai puțin apropiate temporar și intricate spațiotemporar, determinate de acțiuni care modifică mecanismele de pătrundere în spațiile aeriene a elementelor sanguine care traversează endoteliile capilarelor alveolare, interstițiul intermembranar și alveolocitele plane membranoase. Această fază morfogenetică pare să fie primum movens al procesului, independent de faptul dacă agentul cauzal a pătruns pe cale aeriană (de cele mai multe ori), sau pe cale sanguină, așa cum tind să o demonstreze cercetările experimentale care folosesc agenți provocatori în doze mici și sacrificări repetate la intervale adecvate observării dinamicii procesului pneumonic. În cadrul acestei faze, agenții ajunși intralobular excită anumiți neuro- și chemoceptori existenți în pereții alveolari (probabil alveolocitele viloase și terminațiile nervoase); această acțiune determină consecutiv mărirea permeabilității capilarelor parietoalveolare, prin intermediul unor mediatori chimici de tip bradikininic și facilitează astfel, pe de o parte, pătrunderea în sînge a inductorilor și factorilor chemotactici și, pe de alta, trecerea granulocitelor, a monocitelor și limfocitelor, din sînge în spațiile aeriene.

---

* Alex. Eskenasy

A doua fază a reacției stereotipizate este tocmai traversarea peretelui alveolar, care se face cu viteze diferite, depinzînd mai ales de inductori (calitativ și cantitativ), ca și de capacitatea proprie de deplasare a celulelor, care variază de la un tip la altul. Această traversare afectează destul de repede echilibrul joncțiunilor interendoteliale și interalveolocitare, la nivelul cărora se produce traversarea, iar edemul concomitent al peretelui alveolar facilitează reducerea vitezei de traversare și menținerea pe o perioadă variabilă de timp a celulelor între cele două membrane bazale (endotelială și alveolocitară), avînd ca efect infiltrarea celulară a interstițiului parieto-alveolar.

Acumularea celulară în spațiile aeriene intralobulare, ca și în bronhiile supraiacente, este constituită din numeroase granulocite neutrofile intacte și alterate, din macrofage în număr variabil, fibrină în variate proporții, precum și din hematii și alte elemente celulare; acest tablou morfopatologic este întîlnit în cele mai multe pneumonii infecțioase. Acumulările celulare în pereții alveolari edemațiați persistă, în toate cazurile, în proporții mai mici și variabile în dinamica procesului. Variațiile de la acest tablou privesc, în genere, proporțiile componentelor de bază și uneori prezența de limfocite, plasmocite, granulocite eozinofile, agenți patogeni; aceste variații depind de agenții patogeni, ca și de dezvoltarea rapidă a unor reacții de hipersensibilitate la antigenele acestora.

Acumularea predominantă a exsudatului celular în pereții alveolari, în structurile subepiteliale ale bronhiilor mici, ca și în ariile interlobulare, dar și cu prezența unui exsudat mai redus celular în spațiile aeriene delimitate, constituie cel de al doilea tip de pneumonie. El apare mai frecvent în infecțiile virale, în procesele infecțioase sau neinfecțioase cu componentă imunopatogenă importantă și activă morfogenetic, în pneumonitele postiradiative etc.

Faza ulterioară a procesului pneumonic neîntreținut prin alte leziuni supraadăugate depinde de compoziția celulară și microbiană a leziunilor exsudativ-infiltrative și de localizarea lor predominantă, de leziunile induse, de capacitatea de resorbție a exsudatelor (reducerea edemului perivascular), de persistența agenților în lobi, de reacțiile de hipersensibilitate adăugate, de abundența macrofagelor, limfocitelor ș.a., de capacitatea de organizare granulomatoasă a exsudatelor celulare etc.

În cadrul acestei dinamici generale, procesul pneumonic se constituie de obicei rapid, umple spațiile aeriene din mai mulți lobuli dependenți de aceeași bronhie (comunicarea interlobulară se face major la nivelul bifurcării bronhiei supralobulare), conducînd la dispariția aerului din spațiile aeriene și la condensarea parenchimului. Condensarea se poate produce multilobular, în lobulii peribronșici, sau în blocuri parenchimatoase subsegmentare, segmentare sau lobare. Macroscopic, aceste leziuni, în care de cele mai multe ori se pot observa bronhiile interesate, apar ca zone roșietice cu limite mai mult sau mai puțin precise, cu aspect hepatic (hepatizare roșie pulmonară) și de densitate diferită.

Unele particularități morfopatologice ale pneumoniilor sînt în general corelate cu determinismul lor bacterian sau viral (celelalte forme de pneumonii sînt tratate în capitolele respective).

a) *Pneumoniile bacteriene.* Tabloul descris anterior, clasic, al *pneumoniei pneumococice*, dominat de exsudatul fibrinoleucocitar alveolar cu evoluție spre resorbție sau organizare, se modifică în *pneumonie stafilococică* prin leziuni hemoragic-fibrinoase, cu condensare numai în formele subacute, cînd leziunile devin bogat granulocitare și evoluează curent spre abcedare multiplă. *Pneumonia streptococică* prezintă o infiltrare granulocitară accentuată a pereților bronșici și bronhiolari, cu denudare epitelială, iar alveolele conțin un exsudat sărac în granulocite; liberarea de fibrinolizine și hialuronidază streptococică accentuează edemul inflamator acut. *Pneumonia cu Klebsiella* prezintă la început un intens edem inflamator, cu lichid vîscos și elemente mononucleare care au fagocitat agentul, iar distrucția alveolară are o componentă granulocitară, cu organizare granulomatoasă și fibroză, pot apare necroze sau supurații cu formare de abcese. *În pneumonie* cu *Haemophilus influenzae*, de obicei lobulară, alături de leziuni întinse bronșice, pot apare focare peribronșice cu exsudate granulocitar — macrofagice. *Pneumonia de aspirație* datorită pătrunderii în arborele respirator a conținutului gastric cu numeroase bacterii prezintă arii necrotice centrale pline de agenții cauzali, iar granulocitele lipsesc.

b) *Pneumoniile virale* (inclusiv cele induse de rickettsii, bedsonia și mycoplasma) sînt dominate de procese infiltrativ-celulare, cu limfocite, monocite și plasmocite, ale pereților alveolari, ariilor interlobulare și straturilor subepiteliale ale bronhiilor, în timp ce alveolele conțin un exsudat relativ bogat în granulocite și mononucleare. *Pneumonia gripală* prezintă plămîni cu un volum mult crescut, cu peteșii subpleurale, leziuni epiteliale ale căilor aeriene și alveolelor, adesea cu metaplazie pavimentoasă de regenerare, precum și cu leziuni infiltrative interstițiale, dominate de limfocite și cu evoluție fibrozantă intra- și extralobulară. *Pneumonia rujeolică* își complică acest tablou fundamental prin prezența unor celule epiteliale gigante (pînă la 100 μ), iar în *pneumonia citomegalică* se găsesc numeroase celule infiltrative și libere în spațiile aeriene care prezintă incluzii intranucleare caracteristice cu aspect de „ochi de bufniță". *Pneumoniile cu adenovirusuri* prezintă leziuni importante bronșice și alveolare cu exulcerare epitelială și necroză, infiltrația interstițială limfoplasmocitară este generalizată, iar spațiile aeriene conțin un exsudat eozinofil și fibrinos; intranuclear, în celulele epiteliale, se găsesc incluzii eozinofile, fuxinofile și Feulgen-negative. *Pneumoniile cu mycoplasma* (zise atipice) prezintă mai ales leziuni nespecifice, spațiile aeriene intralobulare sînt umplute cu un lichid de edem conținînd hematii și macrofage, iar infiltratele celulare sînt focalizate și predominant limfocitare; distrugerea elasticului lobular este importantă.

Evoluția secundară a leziunilor pneumoniei. În absența resorbțiilor spontane sau influențate terapeutic, leziunile pneumonice exsudative tind să se organizeze granulativ-fibros, iar cele infiltrativ-celulare să se fibrozeze; consecința firească a acestei evoluții este scoaterea din funcție a teritoriului respectiv, ca în pneumonia cronică. Uneori pot persista microfocare granulocitare, mai frecvent expresia unor reacții de hipersensibilitate de tip Arthus, decît a prezenței unor microbi. În alte cazuri, persistența agenților patogeni, prezența anaerobilor, leziunile obstructive ale căilor aeriene, reducerea rezistenței organismului și ineficiența mecanismelor locale de apărare, pot conduce la supurația leziunilor pneumonice (macroscopic, hepatizare cenușie), cu abcedare unică sau multiplă (abcese postpneumonice) sau cu leziuni difuze inflamatorii în cadrul unor procese de remaniere granulativ fibroasă (supurații pulmonare cronice). Prezența microfocarelor granulocitare reflectă mai puțin persistența agenților patogeni și mai mult producerea unor reacții de hipersensibilitate de tip Arthus, verificată și experimental.

8.1. PNEUMONIILE BACTERIENE

Pneumoniile bacteriene afectează persoanele sănătoase, sporadic sau sub forma de epidemii și reprezintă 70% din totalul pneumoniilor. Toate bacteriile patogene pot determina pneumonii, însă germenii cel mai des incriminați sînt pneumococul H. influenzae, stafilococul, streptococul, Klebsiella pneumoniae, colibacilul ș.a. În ultimii ani s-a produs o modificare în incidența germenilor; în etiologia pneumonilor observîndu-se o virare spre stafilococ și germeni gramnegativi.

PNEUMONIA PNEUMOCOCICĂ

Etiologie. Pneumococul este cauza pneumoniei în 90% din pneumoniile bacteriene. Germenul este un coc grampozitiv în diplo sau lanțuri scurte, lanceolat, cu o capsulă ce conține o substanță polizaharidică care a permis identificarea a peste 80 de tipuri antigenice, dintre care cele mai frecvent sînt: 1, 2, 3, 4, 7, 8, 12 (la adult) și 6, 14, 19, 23 (la copii). Caracterul de boală contagioasă este demonstrat de prezența frecventă la contacții sănătoși ai bolnavilor în căile respiratorii (de regulă sterile) de pneumococi patogeni, care nu se găsesc decît la bolnavi (tip 1 sau 2) și de apariția de mici epidemii în colectivități (cămine).

Boala este favorizată de expunerea la frig (ingestie de lichide sau alimente foarte reci, inhalare de aer rece, expunerea regiunii toracice la frig), oboseală fizică sau psihică, boli cronice extrapulmonare (alcoolism, insuficiență cardiacă, ciroză ș.a.), sau pulmonare (bronșită cronică, bronșiectazie, fibroze pulmonare, infecții virale respiratorii ș.a.).

Sexul masculin este mai afectat decît cel feminin (3/2), probabil în legătură cu profesia (expunerea la frig este mai frecventă la bărbați).

Vîrsta mai afectată este de 1—4 ani și 20—40 ani; în primul caz este vorba probabil de o rezistență mai redusă, iar în cel de al doilea de expunerea mai frecventă la acțiunea factorilor favorizanți. Profesia poate juca un rol favorizant pneumonia întîlnindu-se mai des la portari de noapte, frigotehniști, sau alte profesii cu expunere la frig.

Patogenie. Infecția plămînului se face obișnuit pe cale aeriană, dar pentru fixarea germenului și dezvoltarea lui în căile aeriene și alveole este necesară o suprimare temporară a mijloacelor de apărare ale sistemului bronșic:

1) bariera glotică poate fi suprimată în timpul anesteziei, intoxicației alcoolice acute, sau diminuată la cei vîrstnici prin alterări nervoase. Prin dispariția acestei bariere este favorizată pătrunderea alimentelor sau a secreției gastrice în bronhii;

2) reflexul de tuse poate fi mult redus sau chiar dispărut prin medicație sedativă, ceea ce ar duce la favorizarea retenției de mucus infectat și implicit propagarea infecției spre alveole;

3) secreția excesivă de mucus și reducerea în decubit a mișcărilor respiratorii pot induce atelectazii, iar în zonele cu bronhiole obstruate dezvoltarea germenilor este accelerată;

4) frigul prin reflexul vasoconstrictor la nivelul mucoasei bronșice reduce mișcarea cililor și diapedeza leucocitară. În afara afectării mijloacelor mecanice de apărare menționate, în ultimul timp se discută și afectarea mijloacelor imunologice: deficitul de imunoglobulină A secretorie și serică și scăderea puterii fagocitare a macrofagelor. Depășirea tuturor acestor mecanisme de apărare favorizează dezvoltarea microbilor în alveole; produsele lor de degradare induc vasodilatație locală și transudare alveolară, iar pneumococii prin porii lui Cohn infectează teritorii adiacente și pe cele bronșică și alte teritorii. Mecanismul de mai sus explică rapida extindere a procesului infecțios la nivelul unui segment sau lob, propagarea mai departe fiind frînată de septurile segmentare sau lobare.

Tablou clinic. Deși în unele cazuri pneumonia pneumococică poate debuta cu o perioadă prodromală de aproximativ 2—3 zile, manifestată prin curbatură, astenie, catar oculo-nazal, cefalee, simptome pe care o anamneză amănunțită le poate pune adesea în evidență, debutul în majoritatea cazurilor (80%) este brutal, manifestat prin: 1) *Frison violent* de obicei unic care durează în jur de 30 min și mai rar prin frisoane repetate și puternice. Frisonul poate fi însoțit de cefalee, vărsături, rareori epistaxie și uneori diaree (în special la copii); 2) Frisonul este urmat de *febra mare* caracteristică pneumoniei pneumococice, care poate urca pînă la 40°; este determinată de modificarea activității centrilor hipotalamici de către pirogenul leucocitar eliberat de endotoxina pneumococică; febra mai poate fi explicată și prin mărirea proceselor catabolice. 3) *Junghiul*, al treilea simptom important apare la scurt timp după frison, la aproximativ 75% din bolnavi, ca o durere violentă, localizată de obicei submamelonar și accentuată de respirațiile cele mai superficiale. Sediul durerii poate varia în funcție de localizarea pneumoniei (localizările apicale avînd o iradiere spre umăr, iar cele inferioare, adiacente diafragmului, o iradiere sau localizare abdominală) și este determinat de afectarea pleurală care însoțește procesul pneumonic. 4) *Tusea* apare obișnuit a doua zi după frison, inițial fără expectorație și rară, se intensifică progresiv și devine productivă, bolnavul eliminînd o expectorație caracteristică ruginie aderentă de fundul recipientului în care este colectată, în cantitate ce nu depășește 50 ml/24 ore (poate lipsi la bolnavii bătrîni sau la cei cu tuse ineficientă).

Dispneea este des întîlnită; ea nu este determinată atît de hipoxie (prezentă de obicei), ci printr-un mecanism central (excitarea corpusculilor carotidieni prin creșterea consumului de oxigen și febră), la care se asociază și rigiditatea pulmonară, care exagerează reflexele de tip Hering-Breuer și afectarea pleurală. Ea este de obicei prezentă în pneumoniile masive, sau cînd există o limitare a funcției pulmonare prealabilă pneumoniei.

Starea generală este alterată, febra mare persistă, bolnavul este anxios, adinamic, uneori confuz, prostrat sau delirant, cu pierdere mare în greutate. Consumul excesiv al rezervelor de glucide, proteine și grăsimi explică pierderea ponderală mai evidentă în timpul convalescenței, cînd se elimină și apa reținută în timpul perioadei de stare. Compensator stării febrile se instalează vasodilatația cutanată cu hipotensiune și tahicardie. Travaliul cardiac mai crește și prin exagerarea proceselor catabolice, ceea ce poate duce la bolnavii în vîrstă la suprasolicitare cardiacă, cu inducerea unei insuficiențe cardiace.

Semne obiective. La inspecție bolnavul are aspectul unui suferind de o boală gravă, trebuie ajutat în vederea examenului, pielea este fierbinte și uscată, fața congestionată cu pometul de partea bolnavă roșu, prezintă uneori un herpes nasolabial. Buzele și unghiile pot fi cianotice (în funcție de întinderea procesului și gravitatea bolii), limba uscată și cu depozite, iar în caz de colaps extremitățile reci. Uneori se poate observa un subicter.

La examenul aparatului respirator se observă bătăi ale aripilor nasului (în special la copii), dispnee cu tahipnee de 30—60 respirații pe minut care sînt superficiale din cauza durerii. Inspecția toracelui poate arăta o reducere a excursiilor toracice de partea bolnavă (semn rar întîlnit), iar cînd sindromul de condensare s-a constituit (36—48 ore de la debut), se constată la palpare o accentuare a vibrațiilor vocale, la percuție submatitate sau matitate (nu trebuie neglijată percuția vîrfului axilei și a zonei lobului mijlociu), iar la auscultație în prima fază respirație înăsprită sau suflantă și apoi suflu tubar caracteristic cu o zonă circulară de raluri crepitante. În prima zi se poate constata doar o reducere a murmurului vezicular (din cauza durerii care împiedică o inspirație mai amplă sau a atelectaziei reflexe), însoțită de cîteva raluri alveolare. Uneori semnele de mai sus sînt însoțite de semnele unei afectări pleurale (frecături pleurale).

În cazurile în care procesul pneumonic prinde un segment central, semnele sînt minime și necaracteristice. Ralurile crepitante care înconjură ca o coroană suflul tubar, pe măsură ce acesta se estompează, se întind și devin mai neregulate (crepitante de întoarcere). Toate semnele menționate sînt prezente numai dacă bronhia lobului sau segmentului afectat este liberă; în cazul constricției acesteia semnele se modifică (matitate, vibrații abolite, murmur vezicular abolit).

În ultimul timp se constată mai rar formele lobare, și mai des formele lobulare, în care matitatea nu este atît de francă, vibrațiile vocale sînt moderat întărite, lipsește suflul tubar, înlocuit cu o respirație suflantă, iar laturile care predomină sînt subcrepitante şi crepitante groase.

La nivelul aparatului cardio-vascular se constată o tahicardie concordantă cu febra (100—120/minut), eventual puls discret, sau aritmii (extrasistole, fibrilaţie atrială). Dacă inima este afectată, se poate percepe zgomotul de galop şi întărirea zgomotului II la nivelul pulmonarei. Tensiunea arterială, de regulă coborîtă, este necesar să fie urmărită în vederea decelării primelor semne ale unui eventual colaps circulator (mult mai frecvent în pneumoniile cu Klebsiella pneumoniae). La nivelul aparatului digestiv se poate constata hiperemie faringiană, hepatomegalie, distensie abdominală (în formele grave), splenomegalie. La nivelul sistemului nervos, în afara celor arătate la starea generală a bolnavului, mai trebuie menţionate convulsiile (la copii), meningismul, eventuală inegalitate papilară în afectările apicale şi uneori reducerea reflexelor osteo-tendinoase.

Un semn întîlnit neregulat, subicterul, se explică prin distrugerea hematiilor în alveole ceea ce determină creşterea bilirubiniei, care nu poate fi complet conjugată la nivelul ficatului din cauza hipoxiei.

Examene de laborator. *Examenul radiologic* este prima informaţie paraclinică care confirmă ipoteza clinică. Aspectul radiologic este al unei opacităţi omogene de intensitate subcostală bine delimitate, ocupînd un segment sau un lob (uneori poate cuprinde mai mulţi lobi), de obicei de formă triunghiulară cu vîrful în hil şi baza la periferie (precizarea segmentului sau lobului afectat necesită obligatoriu examenul de profil). În formele bronhopneumonice opacităţile au aspect nodular de mărimi variate, rău delimitate, difuze, de intensitate redusă şi uşor modificabile. Mediastinul nu este afectat.

Examenul hematologic pune în evidenţă leucocitoză 10 000—30 000 leucocite/mm^3) cu neutrofilie, deviaţie la stînga, eozinopenie şi moderată anemie. În cazurile grave, cu reactivitate scăzută, sau la bătrîni, leucocitoza este mai puţin intensă, sau poate apărea chiar leucopenie (prognostic grav). Viteza de sedimentare a eritrocitelor este crescută. Ureea poate fi crescută, fibrinogenul depăşeşte 400 mg% şi se pot constata cloropenie şi natriopenie, eventual hiperkaliemie moderată. Hemoculturile sînt pozitive la 25% din bolnavii netrataţi.

Urina, în cantitate redusă (oligurie) este concentrată, de culoare mai închisă, cu densitatea crescută, proteinurie, urobilinogenurie, hipoclorurie şi eventual cilindrurie.

Examenul de spută efectuat înaintea începerii tratamentului, descoperă o floră monoformă (absolut necesar pentru precizarea etiologiei pneumoniei) şi numeroase leucocite, celule alveolare şi hematii. În cazurile cu expectoraţie absentă sau foarte redusă, cu hemocultură negativă, evidenţierea agentului patogen prin puncţie pulmonară poate fi singura soluţie, dar nu este de utilizare curentă.

Examen funcţional. În faza acută, la nivelul lobului sau segmentului afectat cu alveolele pline cu exsudat, perfuzia se face în condiţii normale, dar ventilaţia este nulă. Această situaţie duce la *hipoxemia arterială*, prin realizarea unui şunt intrapulmonar dreapta-stînga cu cianoză. Volumele pulmonare statice sînt reduse iar complianţa pulmonară este mult scăzută, ceea ce sugerează că ar fi mult mai mult parenchim pulmonar afectat decît zona vizibilă radiologic. Reducerea capacității de difuziune prin membrana alveolo-capilară, precum și reducerea consumului de oxigen în plămînul afectat (explorat prin bronhospirometrie) sugerează aceeași ipoteză (46). În faza de rezoluție raportul ventilație/perfuzie se ameliorează, iar saturația în oxigen a sîngelui arterial se normalizează.

Forme clinice. Tabloul clinic prezentat anterior este cel al formei comune lobare. În afara acesteia, cea mai importantă este forma *bronhopneumonică* (mai puțin tipică și mai greu de diagnosticat), des întîlnită la copii după boli anergizante (tuse convulsivă, rujeolă), la bătrîni care suferă de boli cronice (insuficiență cardiacă, ciroză, insuficiență renală, afecțiuni maligne ș.a.), alcoolici etc. Debutul este mai puțin brutal, cu frisoane repetate, febra este intermitentă, iar insuficiența respiratorie se instalează rapid. Deseori pneumococul se asociază în această formă cu alți germeni. Leziunea este lobulară diseminată, sau confluentă (bronhopneumonia pseudolobară). Evoluția este mult mai îndelungată și mai gravă (pentru examenul fizic și radiologic vezi f. lobară). Ca evoluție se pot distinge forme abortive (vindecare în 2—4 zile la persoane cu rezistență crescută) și forme prelungite (de obicei la persoane cu rezistență scăzută). În funcție de vîrstă, aspecte particulare prezintă pneumonia la *copil* (junghi abdominal periombilical, însoțit de vărsături, manifestări nervoase frecvente: meningism, convulsii, delir), la *bătrîni* (discreția semnelor generale și de organ, tendință la insuficiență cardio-circulatorie, evoluție gravă). Pneumonia la alcoolici are evoluție gravă cu apariția și predominanța de tulburări psihice: halucinații, delir, agitație ș.a.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe semnele clinice și este confirmat de examenele paraclinice. Tabloul clinic tipic al pneumoniei, pneumococice, caracterizat prin febră, frison, dispnee, tuse cu expectorație caracteristică și modificări obiective (matitate, vibrații accentuate, suflu tubar sau respirație înăsprită, raluri alveolare) relativ ușor de recunoscut (în cazurile atipice este mai dificil de interpretat), este confirmat de examenul radiologic, iar etiologia pneumoniei care va fundamenta tratamentul, se precizează prin examenul bacteriologic (frotiuri și culturi cu testarea sensibilității). În procesul de elaborare a diagnosticului, înainte de a poseda datele care tranșează etiologia, va trebui făcut *diagnosticul diferențial* cu:

— Virozele traheobronșice (absența frisonului, starea generală relativ bună, lipsesc semnele de condensare, iar examenele paraclinice sînt revelatoare).

— Pneumoniile virale, care apar mai frecvent în anotimpurile reci, uneori cu caracter epidemic (debut progresiv, frisoane rare, lipsește junghiul, febră moderată, stare generală bună, expectorație absentă, lipsesc semnele de condensare, radiologic apar modificări interstițiale, de obicei leucopenie).

— Pleurezia — cu debut acut (vibrații vocale abolite, matitate mai intensă cu prinderea axilei, și cel mai important își modifică puțin suprafața, nu se percep raluri, suflul este mai dulce — pleuretic); diagnosticul este mai dificil în pneumoniile cu bronhia obstruată (atelectazie — retracția hemitoracelui, devierea traheei, discreția semnelor generale).

— Embolia pulmonară (avînd comun dispneea, tuse, junghiul și sputele hemoptoice), se diferențiază prin precesia junghiului față de febră, existența procesului generator de embolusuri și examenele paraclinice. Uneori este necesară o scintigrafie perfuzională.

— Abcesul pulmonar (penuria semnelor stetacustice în constrast cu intensitatea semnelor generale, cantitatea și caracterul sputei și imaginea radiologică caracteristică).

— Neoplasmul bronhopulmonar infectat (semnele generale ale cariochinezei, lipsa datelor caracteristice pneumoniei și imaginea radiologică).

— Congestia pasivă a bazelor din cursul insuficienței cardiace (lipsa semnelor generale toxi-infecțioase, prezența pe primul plan a semnelor cardiace, lipsa semnelor de condensare; se constată doar dispnee, matitate la baze și raluri subcrepitante în aceeași regiune).

Pneumonia pneumococică mai trebuie diferențiată de bolile febrile nepulmonare: anginele streptococice (au comun febra și frisonul, însă lipsesc semnele pulmonare iar examenul local permite diagnosticul), febra tifoidă (debut insidios, leucopenie) meningita acută bacteriană (se confundă cu pneumonia cu meningism, în care puncția lombară arată o citologie normală în LCR), scarlatina (erupție caracteristică), pielonefrita acută (comun frisonul, febra și durerile lombare, dar semnul Giordano pozitiv, tulburările de micțiune și examenul de urină permit diferențierea) colecistita acută (poate sugera pneumonia lobului inferior prin frison, febră, durere, însă examenul local tranșează diagnosticul), apendicita acută (diagnostic diferențial în special la copii însă lipsa semnelor clinice pulmonare și examenul radiologic evită confuziile), sau alte afecțiuni abdominale acute.

Odată diagnosticul de pneumonie stabilit și făcut diagnosticul diferențial cu bolile febrile generale care ar putea intra în discuție, precum și cu alte afecțiuni pulmonare, rămîne problema diagnosticului etiologic al pneumoniei, în primul rînd dacă este bacteriană sau nu. De aici necesitatea de a face diferențierea cu toate pneumoniile arătate în tabelul I.

Pneumoniile atipice au un debut progresiv, febra este mai redusă, tusea este iritativă fără expectorație, lipsește junghiul, frisoanele sînt rare, semnele obiective foarte discrete, imaginea radiologică caracteristică, examenul sanguin normal, sau cu leucopenie.

În pneumoniile alergice (formele acute se diagnostichează ușor dacă acest diagnostic este luat în considerare), există o legătură strictă între mediul profesional sau habitual și apariția bolii. Clinic, diferențierea este mai dificilă, însă reacțiile imunologice care identifică prezența anticorpilor precipitanți, în unele cazuri testele cutanate (avicultori) sau proba de provocare la alergenul respectiv și ameliorarea la scoaterea din mediu (argumentul principal) permit precizarea diagnosticului.

Pneumoniile fungice pot fi eliminate dacă în antecedente nu există un tratament prelungit cu corticoizi, antibiotice sau imunosupresoare, sau dacă bolnavul nu prezintă o stare de reactivitate foarte scăzută. Certitudinea se poate obține doar pe baza examenelor de spută, a însămînțării pe medii speciale, a testelor cutanate (reacții pozitive la 48 ore—5 zile) și a reacțiilor serologice, de precipitare, aglutinare, sau fixare a complementului.

Pneumoniile parazitare se diagnostichează prin coroborarea semnelor clinice cu cele de laborator. Pneumonia cu Pneumocystis carinii se întîlnește în special la copiii mici și distrofici, se manifestă cu dispnee progresivă, tuse traheală și spută spumoasă și prezintă discordanță între semnele clinice și radiologice. Diagnosticul de certitudine se poate pune doar pe evidențierea protozoarului în spută și reacția de fixare a complementului. Distomatoza pulmonară (Paragonimus) se exclude dacă nu există în anamneză ingestia de crabi sau dacă nu se găsesc în spută larve sau ouă. În toxoplasmoză excluderea se poate face prin demonstrarea lipsei parazitului în sînge, măduvă, ganglioni, sau prin reacții serologice (testul de culoare Sabin-Feldmann peste 1 : 1 000, testul de imunofluorescență, reacția de fixare a complementului, pozitivă în diluție 1 : 10, reacția de hemaglutinare indirectă).

Pneumoniile din diverse boli infecțioase se pot exclude în lipsa bolii primare.

Pneumoniile de cauză fizică sau chimică se pot exclude dacă lipsește în anamneză elementul cauzal accidental sau profesional.

Ultima fază a diagnosticului, după ce s-a ajuns la concluzia că este vorba de o pneumonie bacteriană — și poate cea mai importantă în vederea sancțiunii terapeutice, este identificarea agentului patogen în vederea unei terapii țintite. Semnele clinice în lipsa unui examen bacteriologic permit doar suspectarea germenului, certitudinea putînd fi obținută doar prin examen de laborator. Pe criteriul frecvenței, pneumoniile de care trebuie diferențiată cea pneumococică sînt cele streptococice, stafilococice, cu H. influenzae, cu b. Friedländer. De obicei în acestea debutul este mai puțin brutal, obiectiv apar semne de tip bronhopneumonic (focare diseminate, imagine radiologică mai puțin omogenă eventual luminozități — tendință la escavare, procesul nu respectă un segment sau lob).

Certitudinea este dată de examenul bacteriologic, însă întrucît culturile dau indicații cu întîrziere, frotiul colorat cu albastru de metilen, Giemsa sau Gram poate da indicații imediate de tratament, în eventualitatea că germenul este net preponderent, apare în mai multe recolte de spute, are un potențial patogen pulmonar și este concordant cu tabloul clinico-radiologic.

Evoluție — complicații. Evoluția unei pneumonii pneumococice, în lipsa unui tratament, este de 5—12 zile, cu vindecare spontană sau cu inducerea unor complicații. În prezent, datorită folosirii antibioticelor, complicațiile sînt foarte rare, mortalitatea a scăzut de la 10% la 1%, iar durata bolii s-a redus a 3—5 zile. Totuși în cazul unui tratament neadecvat, tardiv sau incomplet, precum și la bolnavi bătrîni tratați cu rezistență foarte redusă pot apare *complicații* locale și la distanță:

1. *Pleurezia para* sau *metapneumonică* poate fi serofibrinoasă sau purulentă. Prima (la 5% din bolnavii tratați), este amicrobiană, cu lichid în cantitate modestă și evoluție spontană spre vindecare. *Pleurezia purulentă* (empiem pleural) se întîlnește în 1% din cazurile tratate și se manifestă prin febră (care se menține sau crește după o perioadă de scă-

dere), dureri toracice, agravarea stării generale și reapariția sau accentuarea leucocitozei. La aceste informații se mai adaugă semnele obiective ale unui revărsat pleural și două elemente inconstante (adenopatie axilară și infiltrația tegumentelor toracice). Este obligatorie puncția pleurală și examenul bacteriologic al lichidului. Tratamentul constă în spălături pleurale abundente, eventual pleurotomie și antibiotice.

2. *Pericardita* este o complicație gravă a pneumoniei și se traduce clinic prin dureri precordiale, dispnee, frecătura pericardică, turgescența jugularelor, mărirea matității cardiace; radiologic apare imaginea caracteristică, iar electrocardiografic supradenivelarea segmentului ST în toate derivațiile. Revărsatul pericardic poate fi serofibrinos (steril), sau purulent și este consecutiv extinderii adiacente a procesului infecțios. În cursul evoluției poate apare o insuficiență cardiacă hipodiastolică, sau tardiv, o pericardită constrictivă. Revărsatul serofibrinos se vindecă spontan.

La nivelul parenchimului se pot întîlni:

1. *Supurația pulmonară* (abcesul pulmonar), complicație rară a pneumoniei pneumococice (de obicei se constată un polimorfism microbian), ridică problema dacă reprezintă o complicație a pneumoniei, sau dacă inițial a fost o formă pneumonică a supurației care în timp s-a circumscris. Clinic se traduce prin persistența febrei, care capătă un aspect de febră de supurație, expectorație mucopurulentă abundentă, iar radiologic prin imaginea hidroaerică caracteristică.

2. *Resorbția întîrziată* a procesului *pneumonic* se întîlnește la bătrîni și tarați (alcoolici) și se manifestă prin persistența sindromului de condensare clinic și a opacității radiologice cu evoluție spre fibroză.

3. *Atelectazia lobară* sau segmentară se poate manifesta clinic (dispnee, durere, sindrom de condensare cu bronhie obstruată) sau numai radiologic; este rezolvabilă pe cale bronhoscopică, prin bronhoaspirație care înlătură dopul obstruat.

Complicațiile la distanță pot fi: meningita purulentă prin diseminare hematogenă (cefalee, vărsături, redoare a cefei, uneori exitus în cîteva zile), endocardita acută bacteriană (foarte rară în pneumonia pneumococică 0,5%), de o gravitate deosebită, localizată pe valva tricuspidă sau aortică și manifestată prin sufluri cardiace și eventual embolii în marea sau mica circulație, artrita septică (mai frecventă la copil) sau alte complicații septice mult mai rare, ca mediastinită, parotidită, abces cerebral sau muscular.

În afara complicațiilor infecțioase (septice) locale și la distanță, mai pot apărea complicații care au un mecanism toxico-alergic din care cităm: insuficiența circulatorie periferică (șocul septic) apare la bătrîni diabetici, nou-născuți, cirotici ș.a. sau formă de șoc hipodinamic sau hiperdinamic, semnele variind în funcție de formă; insuficiența cardiacă cauzată de hipoxia miocardică și hipertensiunea pulmonară, apare mai ales la bătrîni cu miocard lezat (semnele sînt cele ale insuficienței cardiace drepte); ileusul paralitic se întîlnește în formele grave de pneumonie și se manifestă prin distensie abdominală gazoasă și întreruperea tranzitului intestinal; nefrita pneumococică, manifestare alergică a pneumoniei apare la 2—3 săptămîni de la debut, exprimată prin hematurie sau uneori printr-un sindrom nefrotic, ce trebuie diferențiat de o nefroză febrilă; dilatația acută a stomacului (foarte rară).

PNEUMONIA STAFILOCOCICĂ

Pneumonia determinată de stafilococ reprezintă 3—15% (3) sau 10,9—30% (14) din pneumoniile bacteriene ale adultului, putînd atinge în cursul epidemiilor de gripă 20% din cazuri. Creșterea frecvenței acestei pneuomonii față de trecut se datorește selectării de germeni rezistenți la antibiotice. Deseori pneumonia stafilococică este secundară unei afecțiuni virale.

Etiopatogenie. Agentul cazual este stafilococul auriu, coc gram pozitiv coagulazopozitiv, foarte des rezistent la antibiotice.

Infecția plămînului se produce fie pe cale aeriană, fie pe cale hematogenă. Pneumonia stafilococică aerogenă se întîlnește mai frecvent la persoanele debilitate, în cursul epidemiilor de gripă, după rujeolă, sau la bolnavi spitalizați cu neoplasm ș.a. Calea hematogenă este la fel de frecventă, pneumonia fiind secundară unui focar stafilococic la distanță de plămîn (furuncul, fistulă arteriovenoasă infectată la dializați, la drogați cu heroină — bolnavi cărora li se administrează repetate perfuzii cu corticoizi, protezați vascular etc.) (2,10). Apare mai frecvent la copiii sub 5 ani (după rujeolă, tuse convulsivă), dar poate fi întîlnită și la bătrîni, copii și sugari, cu infecție bronhogenă și la toate vîrstele prin mecanism hematogen.

Tablou clinic. Debutul este variabil, brutal în cazul adulților sănătoși (frison, febră, tuse cu expectorație, junghi, starea generală alterată, de obicei după gripă sau altă viroză), sau progresiv, manifestat printr-o perioadă de 3—4 zile de astenie, febră moderată, tuse, după care simptomele se agravează (febra crește și are caracter rezistent, frisoane repetate, dispnee accentuată, cianoză, expectorație purulentă cu striuri sanguine). La cele de mai sus se poate adăuga hipotensiunea, agravarea stării generale, dureri toracice difuze. Examenul fizic este deseori sărac, în contrast cu starea generală, constatîndu-se zone de submatitate cu raluri crepitante sau subcrepitante, eventual semne de afectare pleurală.

Examenul radiologic arată: a) opacități rotunde mari rău delimitate, de intensitate subcostală predominant într-un lob, sau diseminate în mai multe zone pulmonare (fig. 2). În centrul acestor opacități se observă zone de luminozitate cu caracter chistic (pneumatocele) cu tendință la confluare (cavitățile nu sînt prezente la începutul lor dar pot apărea în timp). În cazul atingerii pleurale, examenul radiologic poate pune în evidență revărsatul pleural sau un pneumotorax.

La examenul hematologic apar leucocitoza (10—40 000/mm^3) anemia (Hb. 8—10 g), trombopenia (sub 100 000/mm^3). Examenul bacteriologic al sputei descoperă germenele cauzal, a cărui sensibilitate trebuie testată. Hemocultura este pozitivă în 20—30% din cazuri (10).

Evoluție, complicații. Evoluția este gravă, cu complicații numeroase, frecvente și precoce: empiem toracic, abces pulmonar, meningită, pericardită, endocardită, pneumotorax, pneumatocelul-abces din vecinătatea bronhiilor, care printr-un mecanism de supapă determină destinderea parenchimului și insuficiența pulmonară). Chiar în condiții de spital, evoluția este lungă (poate atinge 70—80 de zile), din cauza complicațiilor și a tendinței la recidivă, prognosticul fiind întotdeauna rezervat. Letalitatea este mare putînd atinge 30%—50% (9,14).

Diagnosticul pozitiv este sugerat de: rezistența pneumoniei la tratamentul clasic în primele 2—3 zile, apariția la tarați, bătrîni sau copii, în condiții de spitalizare, sau în cursul unei epidemii de gripă, de existența unui factor septic în organism, imaginea radiologică, discordanța clinico-radiologică, prezența unei leucocitoze mari; el va fi confirmat de identificarea stafilococului auriu în spută (cu condiția ca examenul să se fi făcut înainte de administrarea antibioticelor sau eventual în hemoculturi). Diagnosticul diferențial se face cu toate pneumoniile bacteriene, dar mai ales cu pneumonia cu Klebsiella, care poate avea tablou clinic asemănător și generează deseori supurații pulmonare și reacții pleurale.

PNEUMONIA STREPTOCOCICĂ

Poate fi primară, sau secundară ca o complicație în cursul virozelor, gripei, rujeolei sau amigdalitelor și reprezintă aproximativ 5% din pneumoniile bacteriene. Este indusă de streptococul beta hemolitic de tip A și are o simptomatologie asemănătoare cu cea pneumococică, cu deosebirea că debutul este mai puțin brutal, cu frisoane repetate, creșterea progresivă a febrei, alterarea mai mare a stării generale, tuse cu expectorație mucopurulentă. Semnele fizice sînt mai discrete (zone limitate de submatitate, vibrațiile vocale întărite, murmurul vezicular diminuat, rareori înlocuit cu suflu tubar; în zonele afectate se constată raluri crepitante și subcrepitante).

La examenul hematologic se constată leucocitoză cu neutrofilie. Examenul sputei poate evidenția germenele în cauză sub forma de cultură pură; uneori se poate decela germenele și în sînge. Radiologic apar zone de opacitate rotunde, diseminate, de diferite mărimi, eventual reacții pleurale.

Evoluția, în lipsa tratamentului antibiotic, este grevată de numeroase complicații (anemie hemolitică, pleurezie, pericardită, artrite, mediastinite ș.a.). În prezent, evoluția este de regulă favorabilă, ca urmare a tratamentului antibiotic, mortalitatea scăzînd de la 30—60% la 5%.

PNEUMONII CU BACILI GRAMNEGATIVI

În ultimii ani au crescut foarte mult pneumoniile cu germeni gramnegativi (Klebsiella pneumoniae, Aerobacter, Aerogenes, E. coli, Proteus, Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus influenzae ș.a.) (2), frecvența lor atingînd în unele statistici din țara noastră 19—31% din pneumoniile bacteriene (14). Această creștere pare că ține de selectarea florei prin antibioterapie, rezistență imună scăzută a celor bolnavi și terapia imunosupresivă.

Pneumonia cu Klebsiella pneumoniae (b. Friedländer) este destul de rară. După unele statistici nu depășește 2% din pneumoniile bacteriene, deși unele studii (14) arată o frecvență de pînă la 11%.

Etiologie. Germenul în cauză este un bacil gramnegativ cu răspîndire favorizată de spaţii închise — mai ales spitale — se transmite de la om la om, sau prin contaminarea aerului şi a obiectelor. Este saprofit al căilor aeriene, dar devine patogen la persoanele cu rezistenţă scăzută (alcoolici, diabetici, cirotici).

Tabloul clinic. Debutul bolii este asemănător cu cel al pneumoniei pneumococice, cu deosebire că lipseşte herpesul nazolabial şi frisonul (uneori) şi este prezentă frecvent o spută hemoptoică. În perioada de stare este caracteristică starea generală foarte alterată din cauza toxemiei mari, cianoza intensă şi dispneea marcată. Sînt cazuri în care febra este mică sau chiar lipseşte o perioadă (la bătrîni). Tabloul clinic este uneori dominat de colaps.

Aspectul radiologic este caracterizat de opacităţi multilobulare, care confluează repede formînd un bloc pneumonic care nu respectă lobul, intens opac, cu contururi convexe şi cu microclarităţi în interior. Examenul bacteriologic al sputei permite diagnosticul prin evidenţierea germenului, iar în 50% din cazuri se poate evidenţia bacteriemia prin hemocultură. În 60—70% din cazuri se constată leucocitoză, în restul de 30—40% leucopenie.

Evoluţia este lungă, necesitînd săptămîni de tratament. Letalitatea a scăzut la 20—50% şi este apanajul în special al formelor supraacute, în care decesul survine în primele 2 zile. Complicaţiile cele mai frecvente sînt abcesul pulmonar, empiemul pleural şi cronicizarea pneumoniei, cu inducerea unei scleroze mutilante, care evoluează cu stări febrile sau subfebrile, cu spută hemoptoică şi alterarea stării generale.

Pneumonia cu Haemophilus influenzae. Agentul cauzal este un cocobacil gramnegativ, întîlnit alături de alţi germeni (pneumococ, streptococ ş.a.) în secreţiile bronşice din bronhopatiile cronice şi care sînt condiţii de scădere a rezistenţei (viroze, vîrstă înaintată, alcoolism) poate induce pneumonii. Clinic pneumonia cu H. influenzae este asemănătoare cu celelalte pneumonii. Se manifestă prin dureri toracice bilaterale, tuse rebelă cu expectoraţie redusă iniţial, apoi mucopurulentă hemoptoică, dispnee, cianoză, febră cu oscilaţii neregulate. Debutul poate fi acut sau insidios. Semnele obiective sînt discrete: submatitate, discretă accentuare a vibraţiilor vocale şi focare diseminate de raluri subcrepitante. Examenul radiologic evidenţiază multiple opacităţi mici rotunde, diseminate în ambii plămîni. Hemograma este modificată nesemnificativ. Examenul sputei identifică cocobacilul gramnegativ.

Din punct de vedere clinic şi radiologic, pneumonia cu Haemophilus nu poate fi diferenţiată de celelalte pneumonii iar prezenţa lui în spută nu este suficientă pentru diagnostic. Doar decelarea germenului în hemoculturi sau în exsudatul pleural este semnificativă. Evoluţia, de obicei favorabilă, este însă grevată de complicaţii, mai ales la copii (laringotraheite cu evoluţie gravă, pleurezii, meningite ş.a.), iar uneori induce bronşiectazii.

Pneumonii determinate de alţi germeni gramnegativi. În ultimul timp a crescut incidenţa pneumoniilor cu Pseudomonas aeruginosa (piocianic), b. proteus, E. coli, Serratia marcescens ş.a., în special la bolnavii supuşi tratamentelor prelungite cu corticoizi, imunosupresive, antibiotice. Oaspeţi obişnuiţi ai tractului digestiv, în condiţiile unor tratamente prelungite cu antibiotice, germenii din cavitatea bucală la persoane cu rezistență scăzută își măresc virulența, invadează plămînul, inducînd condensări pneumonice. Deseori afecțiunea pulmonară este determinată de inhalarea germenului (Pseudomonas, Serratia) din aparate de aerosoli, truse de anestezie-reanimare. După unii autori (2) frecvența pneumoniilor cu Pseudomonas este aproape egală cu cea din Klebsiella.

Simptomatologia și semnele sînt cele ale unei pneumonii, dar cu unele elemente particulare: stare foarte gravă în pneumoniile cu Pseudomonas și Proteus cu letalitate mare peste 50%, spute care mimează hemoptizia în pneumoniile cu Serratia marcescens (sputa este roșie din cauza pigmentului bacterian) spută verzuie în pneumonia cu Pseudomonas. Diagnosticul etiologic este dificil, întrucît simpla izolare a germenului în spută nu este semnificativă; deosebit de utilă este însă izolarea germenului în sînge (hemocultură), sau revărsatul pleural.

PNEUMONII CU ANAEROBI

Etiologie. Germenii anaerobi care induc mai frecvent pneumonii sînt: Bacteroides fragilis și melaninogenicus, Fusobacterium nucleatum și necrophorum, Clostridium sporogenes, Peptococcus sp., Peptostreptococcus sp.

Din punct de vedere patogenic, pneumoniile cu anaerobi sînt sau pneumonii prin aspirație (germenii se găsesc în flora secreției faringiene), fie apar în cadrul unei septicemii.

Tabloul clinic foarte grav, este al unei pneumonii necrolitice, cu evoluție rapidă spre abcedare și toxemie severă, tuse obositoare cu expectorație mucopurulentă fetidă, hemoptoică. Radiologic în opacitatea de tip pneumonic apar rapid zone de luminozitate cu linie de nivel.

PNEUMONIA VETERANILOR (PNEUMONIA DE PHILADELPHIA)

Etiologie. Este o formă de pneumonie observată pentru prima dată în S.U.A. — 1977 (din 4 400 de persoane s-au îmbolnăvit 182 și au decedat 29). Boala a fost identificată sub formă de epidemie (S.U.A.) și cazuri sporadice (Italia, Spania, Anglia, Elveția). La noi în țară Toma și Păun (15) au descris un caz. Agentul patogen este un bacil gram-negativ de 1—4 microni încă neclasificat și denumit Legionella pneumophyla; se apropie de chlamidii și se cultivă pe mediu Mueller-Hinton, dacă se adaugă hemoglobină și vitamine, sau cu metoda Feeley-German, ori pe ou embrionat. La om boala poate apare izolat sau în epidemii în special vara-toamna. Principala sursă de infecție este aerul condiționat, iar transmiterea este aeriană (nu s-a dovedit transmiterea de la om la om). Factorii de risc sînt: fumatul, infecții anterioare, scăderea rezistenței imune.

Tabloul clinic este de stare gripală (după o incubație de 2—10—26 zile) manifestată prin amețeli, cefalee, mialgii, starea generală alterată. Febra urcă brusc la 39—41°, precedată de frisoane și este însoțită de diaree, tuse fără expectorație (8). În 2—3 zile apare dispneea intensă, șoc septic și stupoare (în 20% din cazuri). Obiectiv pulmonar se aud uneori raluri bronşice şi alveolare, iar alteori nu se constată nici o modificare.

Radiologic, iniţial apar mici opacităţi infiltrative, iar mai tîrziu aspecte de bronhopneumonie sau opacităţi de tip pneumonic. Majoritatea cazurilor prezintă leucocitoză şi creşterea VSH.

Serologic, prin testul de imunofluorescenţă indirectă sau directă, reacţia de microaglutinare, creşterea IgM specifice pot fi evidenţiaţi anticorpii specifici, iar prin biopsie se poate detecta agentul patogen. Ca procedeu mai rapid s-a propus aspiraţia transtoracică prin puncţie pulmonară de material, care este examinat prin imonofluorescenţă cu antiser specific pentru bacilul care provoacă boala.

Evoluţia este gravă, letalitatea atingînd 15%; decesul se produce după cca 7 zile prin şoc (în special la cei vîrstnici). În cazurile care se vindecă, convalescenţa este de durată, imaginile radiologice persistă mult timp. Diagnosticul se stabileşte prin izolarea agentului din aspiratul bronşic sau biopsia pulmonară şi cu ajutorul examenelor serologice.

8.2. PNEUMONIILE VIROTICE (ATIPICE)

Pneumoniile acute nebacteriene (cele mai frecvente pneumonii la persoanele fără sechele pulmonare), vast ansamblu polietiologic de pneumopatii acute infecţioase nesupurative, sînt determinate de virusuri sau microorganisme înrudite cu aceştia şi reprezintă între 25—30% din pneumoniile acute. Sînt mai frecvente la adultul tînăr şi la copii, dar pot fi observate la orice vîrstă. Agentul patogen variază ca frecvenţă în funcţie de momentul epidemiologic, preponderentă fiind infecţia cu Mycoplasma pneumoniae (50—80% din îmbolnăviri). Agenţii care determină pneumoniile atipice pot fi grupaţi în:

1. Bacterii cu caractere care le apropie de virusuri.
1.1. Mycoplasme: M. pneumoniae (agentul Eaton, PPLO).
1.2. Rickettsii: R burnetti (agentul febrei Q).
1.3. Chlamydii: (Bedsonii): virusul ornitozei, psittacozei.
2. Virusuri propriu-zise.
2.1. Ortomyxovirusuri (gen influenza virus) specie virusul gripal A (tip A_0, A_1, A_2 şi numeroşi B).
2.2. Paramyxovirusuri.
2.2.1. Paramyxovirus (virusul parainfluenţei tip 4, cel mai frecvent).
2.2.2. Morbilivirus (virusul rujeolei).
2.2.3. Pneumovirus (virusul sinciţial respirator).
2.3. Adenovirusuri (gen Mastadenovirus) specie adenovirus (tip 1—8, 14—21).
2.4. Picornavirusuri (gen enterovirus).
2.4.1. Coxsackie (tip A şi B).
2.4.2. Echo (tip 7—9, 20—26).
2.5. Reovirusuri (reovirus)
2.6. Coronavirusuri (coronavirus).

Rezervorul de virus este pentru majoritatea agenţilor patogeni omul bolnav, în afară de virusul ornitozei (rezervorul fiind păsările) şi febrei Q (rezervorul fiind bovinele, ovinele, unele rozătoare şi caprele); calea de transmisie la om este respiratorie.

Caracterele clinice particulare ale acestui ansamblu de boli constau în:

1. incubaţie de durată variabilă (1—50 de zile în funcţie de agent);

2. debut rapid sau progresiv, foarte rar brutal, marcat de rinoree, amigdalită, rinofaringită, curbatură, stare generală modificată, febră rapidă sau progresivă, eventual precedată de frisoane mici și repetate, tuse rebelă chintoasă, uscată sau cu expectorație minimă necaracteristică, junghi inconstant și neviolent;

3. discordanță clinico-radiologică: a) semnele obiective lipsesc în 50% din cazuri, iar atunci cînd există sînt situate la una sau ambele baze și constau în discretă submatitate, respirație diminuată, raluri crepitante sau subcrepitante fine sau groase. Uneori se constată discrete semne de revărsat pleural; b) expresia radiologică a bolii este constantă. Se pot observa cazuri tipice (pneumonia hilifugă Glanzman), umbre infrahilare hilifuge, uni- sau bilaterale, mici opacități difuze care estompează sinusurile, deseori simetrice. Mai frecvent însă se constată o diversitate mare a imaginilor radiologice: opacități sistematizate lobare sau segmentare, imagini de atelectazie lamelară paradiafragmatică, opacități infiltrative nesistematizate omogene sau rău delimitate, uneori imagini pseudocavitare; se mai pot observa adenopatii hilare care simulează o primoinfecție, imagini scizurale sau de revărsat pleural și mult mai rar miliară sau opacități macronodulare de tip bronhopneumonic.

La examenul hematologic se constată leucopenie și granulopenie (uneori există normo- sau hiperleucocitoză), VSH este ușor sau mult crescută.

Unele teste serologice sînt utile pentru diagnostic: reacția Hirst (virusul gripal și paragripal), reacția de fixare a complementului (în toate infecțiile cu virus) prezența aglutininelor la rece (infecțiile cu Mycoplasma în 50% din cazuri), sero-aglutinarea specifică (rickettsioze).

Funcțional, se constată atît în perioada de stare cît și în convalescență o scădere a difuziunii prin membrana alveolocapilară, Tco poate fi găsit scăzut și la mai multe luni după boală (46).

Evoluția este de obicei benignă, semnele clinice se reduc de obicei în a 5-a zi, semnele fizice, dacă au existat, retrocedează mai lent (modificările radiologice dispar după 3—4 săptămîni, iar cele serologice se mențin mai multe luni. Uneori persistă astenie și subfebrilitate timp mai îndelungat. Complicațiile cele mai frecvente sînt: hemoptizia, supurațiile, reacțiile pleurale, emfizemul bulos, pneumotoraxul, suprainfecția bacteriană, anemie hemolitică, hemoglobinurie paroxistică, nefrită hematurică (prin anticorpi la rece), mai rare sînt complicațiile care afectează meningele, encefalul și cordul.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe discordanța clinico-radiologică, izolarea și identificarea agenților patogeni și reacțiile serologice specifice, iar cel diferențial pune în discuție pneumoniile bacteriene (debut brutal, sindrom infecțios, prezența semnelor clinice), tuberculoza pulmonară (v. cap. respectiv), pneumoniile alergice (contact cu alergenul, eozinofilia sanguină, teste cutanate), pneumoniile fungice (examenul secreției bronșice, teste serologice specifice), neoplasmul pulmonar parahilar (se dezvoltă mai des în regiunea suprahilară, este de obicei unilateral, lipsesc semnele generale infecțioase, examenul bronhoscopic).

Diagnosticul etiologic al pneumoniilor virale sau de tip viral se bazează mai puțin pe semnele clinico-radiologice cît mai ales pe date epidemiologice, reacțiile serologice și izolarea agentului patogen.

În pneumoniile virale secundare care însoțesc o boală contagioasă sau eruptivă (rujeola, varicela, zona, rubeola, parotidita epidemică, hepatita epidemică, mononucleoza sau limfocitoza infecțioasă), diagnosticul se precizează pe baza semnelor clinico-radiologice pulmonare apărute în cursul bolii respective.

Pneumonia cu Mycoplasma. Dintre pneumoniile virale sau de tip viral, pneumonia cu Mycoplasma este cea mai frecventă (50—80% din pneumoniile nebacteriene), fiind cunoscută și sub numele de pneumonia atipică primitivă, sau pneumonia cu agent Eaton.

Infecțiile cu Mycoplasma afectează în mod special căile respiratorii și doar 3—10% din ele induc pneumonia din care doar 2% din cazuri necesită spitalizare (7). Vîrsta cea mai afectată este cea de a doua copilărie (peste 5 ani) și adultul tînăr (sub 40 ani), sexul masculin fiind preponderent lezat. Boala are un caracter epidemic și se răspîndește în mod special în colectivități. Rezervorul de virus este omul, iar transmisia este aeriană, de obicei după o expunere mai prelungită, frigul (iarna) fiind un factor favorizant.

Etiologie. Agentul patogen este Mycoplasma pneumoniae (agentul Eaton) de 125—250 milimicroni. El se poate multiplica în medii acelulare (caracter care îl apropie mai mult de bacterii decît de virusuri), este distrus de căldură și este sensibil la unele antibiotice (Tetraciclină, Eritromicină, Streptomicină, Kanamicină).

Tabloul clinic. Afecțiunea se manifestă ca o viroză cu incubație de 7—21 de zile, cu debut progresiv (spre deosebire de celelalte pneumonii bacteriene sau virale), mici frisoane, febră (38°), catar nazal sau rinoree, astenie, anorexie, mialgii și stare generală modificată, asemănătoare cu un sindrom gripal. Tusea inițial moderată, se accentuează progresiv, devine rebelă, chintoasă, paroxistică, de obicei uscată (50% din cazuri), rareori cu expectorație hemoptoică. Uneori pot apărea otalgii, dureri toracice (de obicei retrosternale și nu pleurale), sau erupții cutanate în 10% din cazuri (exantem morbiliform, maculopapulos, eritem nodos, purpură). Se mai constată hipertrofia țesutului limfoid faringian și a ganglionilor cervicali.

Examenul obiectiv pulmonar este sărac (discretă reducere a murmurului vezicular, rare raluri crepitante sau subcrepitante, sau raluri bronșice diseminate difuz), uneori normal; foarte rar poate apărea un sindrom pleural (uscat sau de condensare parenchimatoasă).

Examenul radiologic evidențiază după 7—10 zile semne de pneumonie atipică (opacități difuze puțin intense, cu contururi neprecise „în voal", hilifuge, predominant bazale, condensări sistematizate, atelectazii lamelare sau opacități reticulo-nodulare puțin dense, cu marginile estompate și rapid modificabile.

După Putman se disting două forme: forma pseudopneumonică cu simptomatologie acută, cu condensări lobare sau segmentare și forma pseudovirală discretă cu clasicele imagini reticulonodulare difuze (7).

Examenul de laborator pune în evidență o leucocitoză moderată (pînă la 15 000/ml), foarte rar leucopenie (semn al unei forme grave), VSH mult crescută (80—100 mm/h) și anemie cu număr de hematii scăzut, în contrast cu cantitatea de hemoglobină apropiată de normal (numărarea la 37°C arată o cifră normală a eritrocitelor). Scăderea hemoglobinei

sub 12 g% ridică problema unei hemolize infraclinice tranzitorii, evidențiabilă prin creșterea bilirubinei indirecte și apariția de reticulocite.
Examenul serologic poate arăta în 50% din cazuri prezența tranzitorie de aglutinine la rece policlonale, al căror titru crește în convalescență de cel puțin 4 ori față de stadiul acut pentru hematii de grup O (I) (pneumonia cu mycoplasme reprezintă 90% din pneumopatiile cu aglutinine la rece); serul bolnavului poate avea *in vitro* la 20° o activitate hemolitică. În unele cazuri pot apărea reacții biologice fals pozitive pentru sifilis.

Datele subiective și obiective arătate mai sus nu permit un diagnostic etiologic de certitudine; acesta poate fi pus prin izolarea mycoplasmei din exsudatul faringian, spută, sau lichidul pleural. Produsul recoltat se inoculează pe medii speciale îmbogățite (tip Hayflick) și tiparea tulpinii izolate (singura patogenă fiind *N. pneumoniae*). Întrucît însă agentul patogen poate persista mai multe luni, izolarea lui nu indică relația de la cauză la efect cu boala actuală, fiind necesară coroborarea cu datele serologice în dinamică. Se utilizează reacția de fixare a complementului (două recoltări la interval de 2 săptămîni), semnificativă fiind de la 1/64 (izolat) sau 1/32 (sero-conversie); ea demonstrează legătura directă cu boala actuală, dacă la a doua recoltare se observă o creștere de cel puțin 4 ori. Reacția de hemaglutinare pasivă ușor de executat permite diagnosticul etiologic, chiar cu un singur titru egal sau mai mare de 1/256—1/512 (7). Pot fi utile depistarea aglutininelor la rece (peste 1/32) și a aglutininelor pentru streptococul MG. Toate aceste metode serologice sînt utile însă tardiv și nu la începutul bolii.

Evoluție și complicații. Evoluția este variabilă, febra scăzînd la 3—4 zile după începerea tratamentului antibiotic, dar pot apărea noi puseuri febrile cu semnele clinice și radiologice respective, la 2—3 săptămîni de la debut sau uneori poate persista o subfebrilitate. Starea generală se menține alterată mai mult timp, însoțită de pierdere ponderală iar imaginea radiologică se poate menține timp de 6 săptămîni. De obicei convalescența este lungă. Complicațiile deși nu sînt rare, sînt de obicei benigne. La nivelul plămînului se citează abcese pulmonare, și inducerea unei insuficiențe respiratorii la bronhopații cronici. Boala poate favoriza apariția unei complicații otice (otită, timpanită). Complicațiile sanguine mai frecvente sînt anemia hemolitică cu aglutinine la rece (responsabilă de acrocianoză sau rareori gangrenă a extremităților). La bolnavii cu mycoplasma s-au izolat anticorpi antilimfocitotoxici, precum și anticorpi antiplămîn. Excepțional s-au descris purpure trombopenice, de tip reumatoid, CIVD sau aplazii medulare. De obicei toate complicațiile hematologice se vindecă spontan în 2 luni. Complicații mai severe sînt cele neurologice (meningita limfocitară, encefalite uneori grave, mielite, poliradiculonevrite de tip Guillain-Barré (14), polinevrite, nevrite ale nervilor cranieni). La nivelul inimii se citează atingeri ale miocardului, cu frecvente tulburări de ritm și pericardită acută. Uneori, un sindrom Stevens-Johnson poate apărea în cursul pneumoniei cu mycoplasma (12).

Prognosticul este benign, mortalitatea fiind sub 2% și este determinată de obicei de complicații survenite pe un teren tarat.

Pneumonia din ornitoză (psittacoză). Pneumonie de origine aviară (de aici și numele de ornitoză), descrisă pentru prima dată de Ritter care a observat-o la oamenii în contact cu papagali (de unde și denumirea inițială de psittacoză), ornitoza este o zoonoză care la om se manifestă prin stare febrilă, pneumonie și manifestări sistemice (14).

Etiologie. Boala este indusă de Chlamydia psittaci (nume vechi Bedsonia și Myagawanella), rickettsie din ordinul Chlamydales, germene gramnegativ cu diametrul de 200—400 nm, considerat virus, fiindcă se dezvoltă numai intracelular.

Este cauza a 5—10% din pneumoniile nebacteriene. Rezervorul de virus fiind păsările, boala ia aspectul unei zoonoze profesionale, cu frecvență mai mare la femei (2/1) explicată profesional și este favorizată de anotimpul rece (iarna). Calea de infecție este aerogenă (inhalarea prafului contaminat de secrețiile și excrețiile păsărilor purtătoare de germeni sau prin contact direct cu păsările bolnave). Numeroase specii de păsări domestice sau sălbatice pot purta agentul: porumbei, rațe, găini, curcani, turturele, fazani, papagali, canari etc.

Atît contagiozitatea infecției cît și receptivitatea omului sînt foarte mari. Imunitatea după boală este scurtă și reîmbolnăvirile sînt frecvente, mai ales la bolnavii tratați inițial cu antibiotice.

Tablou clinic. După o incubație de 1—2 săptămîni, debutul apare de obicei acut cu frisoane, febră (38—39°), cefalee (simptom dominant) epistaxis, astenie și tulburări neuropsihice (delir, confuzie, prostrație). Uneori debutul poate fi insidios, cu instalarea fenomenelor acute în 4—5 zile. La simptomele menționate se mai adaugă mialgii puternice în regiunea lombară și a cefei (se poate suspecta o reacție meningială). În perioada de stare, bolnavul acuză tuse violentă, iritativă, frecventă, inițial neproductivă; în cursul evoluției poate apărea o expectorație mucoasă, mucopurulentă sau mai rar hemoptoică). Adesea este prezentă și o durere toracică. La examenul obiectiv se găsesc semne necaracteristice, ca în toate pneumoniile virotice. Se mai pot observa jenă la deglutiție, epistaxis, bradicardie, adenopatie periferică, dureri abdominale, grețuri, vărsături, diaree, splenomegalie, hepatomegalie, erupții eritematoase (asocierea purpurei cu bradicardie în cazul acestei boli febrile poate ridica suspiciunea febrei tifoide). Febra este înaltă, cu mici variații zilnice.

Examenul de laborator. La examenul radiologic apar modificări ale cîmpurilor pulmonare superioare, sub formă de infiltrate de intensitate medie, insuficient delimitate și nesistematizate, opacități sistematizate segmentare sau lobare și opacități nodulare cu contur imprecis, uneori confluente; se mai pot observa adenopatii hilare sau reacții pleurale.

Celelalte date de laborator nu sînt semnificative (leucocitoză, leucopenie sau număr normal de leucocite, VSH moderat crescută, proteinurie ș.a.).

Diagnosticul pozitiv se bazează pe depistarea anamnestică a existenței contactului infectant, semnele clinice, imaginea radiologică, izolarea germenului din sînge, spută, sau spălătură faringiană (inoculare la șoarece alb sau pe ou embrionat) și reacția de fixare a complementului (titrul semnificativ este peste 1/16, dar crește la 1/6—1/256 în a 2-a și a 3-a săptămînă de boală.

Diagnosticul diferențial se face cu bolile febrile și pneumoniile de altă etiologie (în special cu cele virale, alergice și fungice).

Diagnosticul etiologic se face prin izolarea germenului și reacția de fixare a complementului.

Evoluție. Boala netratată durează 2—3 săptămîni, după care se vindecă în lisis. În aceste cazuri letalitatea este mare 44,5% la copii și bătrîni. *Complicațiile* cele mai frecvente sînt flebita și bronșiectazia, dacă vindecarea s-a făcut cu defect (scleroză). Alte complicații pot fi: reacții pleurale, afectări cardiace (peri- mio- sau endocardice) suprainfecții bacteriene ale leziunilor virale, otite, parotidite.

Prognosticul este în funcție de forma clinică, vîrsta bolnavului și aplicarea antibioticelor. În lipsa lor letalitatea este mare (pînă la 40%). Tratamentul cu antibiotice a ameliorat astăzi mult prognosticul bolii.

Profilaxia se realizează prin izolarea și declararea obligatorie a bolnavilor și mai ales prin eradicarea rezervorului de infecție (depistarea animalelor bolnave, sacrificarea lor, dezinfecția riguroasă, carantinizarea păsărilor din export și educația sanitară a lucrătorilor din sectorul zootehnic). Profilaxia cu tetraciclină este indicată după un contact cu păsări sigur infectate.

Pneumonia rickettsiană. Boala este o zoonoză răspîndită printre veterinari, lucrători în abatoare, lucrători de la fabricile de conserve, îngrijitorii de animale, oamenii expuși inhalării prafului care provine din manipularea paielor murdărite cu excreții de la căpușe, cei care beau lapte crud sau manipulează piei de la animale infectate.

Etiopatogenie. Agentul patogen este Rickettsia (Coxiella) burneti din familia rickettsiaceae, genul coxiella de 0,5—3 nm cocoid sau bacil gram-negativ, foarte rezistent la uscăciune, cultivabil pe ou embrionat, sau culturi de țesuturi.

Rezervorul de virus este multiplu (tubul digestiv a numeroase specii de căpușe care infectează rozătoare și rumegătoare domestice sau sălbatice și animalele infectate. Modul de îmbolnăvire al omului se face prin inhalarea de excrete uscate de căpușe, manipulare de carne infectată sau piei, ori pe cale digestivă (prin lapte crud, nepasteurizat).

Tabloul clinic este asemănător cu cel al ornitozei (acut, cu cefalee puternică, mialgii, frisoane, febră, vărsături toate apărînd după o incubație de 10—30 zile). Manifestările pulmonare apar la 4—5 zile după debut și sînt asemănătoare cu ale celorlalte pneumonii nebacteriene (tuse cu expectorație muco-purulentă sau hemoptoică, dureri toracice, semne fizice necaracteristice). În formele grave apar tulburări nervoase (delir, confuzie). Radiologic modificările sînt asemănătoare cu cele descrise la pneumonia ornitotică. Din examenele de laborator sînt utile pentru diagnostic: reacția de fixare a complementului care devine pozitivă în a doua săptămînă (titrul minim semnificativ este de 1/20), reacția de aglutinare care se pozitivează în a 4-a săptămînă, intradermoreacția cu antigen specific (pozitivă în prima săptămînă).

Diagnosticul etiologic se face pe baza datelor epidemiologice (doar bănuit), reacția de fixare a complementului, intradermoreacția, reacția de aglutinare și cel mai important prin izolarea germenului din sînge sau spută prin inoculare intraperitoneală la cobai sau în culturi pe ou embrionat.

Prognosticul este benign, letalitatea nu depășește 1%, însă convalescența este greu suportabilă, printre complicații citîndu-se flebite, epididimite, hepatite, pancreatite, parotidite, afectări ale miocardului sau endocardului. Acestea au scăzut de cînd s-a introdus tratamentul cu cicline.

Pneumonia gripală. Frecvența pneumoniilor care complică gripa variază de la epidemie la epidemie, fiind în medie 1% din cazuri (în pandemia din 1918 a atins 30%), formele cele mai grave întîlnindu-se la copii mici și bătrîni. Printre pneumoniile acute nebacteriene este a doua ca frecvență (15—30%), după pneumonia cu mycoplasme. Mortalitatea în pneumoniile gripale este determinată în special de complicații (gripa din 1918 a atins 30%, iar cea din 1976, în S.U.A. 20%).

Etiologie. Virusul gripal face parte din clasa mixovirusurilor, are dimensiunea de 80—120 nm, este format dintr-un înveliș care conține antigenul specific al tulpinii și dintr-o viroplasmă cu structură helicoidală și are un tropism deosebit pentru aparatul respirator. Se cunosc trei tipuri antigenic distincte de virus gripal, denumite A, B, C. Tipul A, prezintă mai multe subtipuri și variante (subtipurile A_0, A_1, A_2 și variantele Hong-Kong și H_1, N_1, fiecare cu particularități antigenice proprii (5).

Rezervorul de virus este omul, iar transmiterea este directă de la om la om pe cale aeriană. Imunitatea în gripă este specifică numai pentru tipul de virus respectiv și cum epidemiile sînt produse de diverse tipuri, subtipuri sau variante de virus, se înțelege, că practic nu este importantă. Rezistența față de gripă este mai completă și este pusă în legătură cu factori locali de apărare, cum este interferonul și alte substanțe mai puțin cunoscute.

Tablou clinic. Incubația bolii este scurtă (1—3 zile) iar formele clinice variază de la forme inaparente clinic, la cele letale în 24 ore (edemul pulmonar hemoragic). În forma cea mai des întîlnită, debutul este brusc, cu frisoane, febră (39°) cu o curbă termică cu aspect adesea difazic, denumit „V" gripal, cefalee, uneori cu dureri retroorbitare și la mișcarea globilor, mialgii (difuze și în special lombare și la membre), astenie, tuse (rebelă, inițial fără expectorație) și uneori tulburări digestive (vărsături, diaree, dureri abdominale), vertij, transpirații, tahicardie. Acuzele pulmonare au un mare polimorfism simptomatic deoarece pneumonia gripală, spre deosebire de alte pneumonii virale, este deseori rezultatul unei asocieri a virusului gripal cu o floră microbiană (H. influenzae, stafilococ, pneumococ, streptococ). Așa se explică posibilitatea apariției a diverse forme anatomo-clinice: pneumonică, bronhopneumonică, edemul pulmonar hemoragic subacut. În afară de tuse, se constată semne de afectare a căilor respiratorii, uneori senzație de arsură laringo-traheală, diafonie, epistaxis; dispneea și cianoza se întîlnesc mai frecvent în complicațiile bacteriene ale pneumoniei gripale. Semnele radiologice nu diferă de cele ale celorlalte pneumonii atipice (pneumopatie hilifugă, opacități nodulare, infiltrate, opacități sistematizate sau diseminate, focare cu aspect vătos, reacții pleurale). Uneori apare un aspect edematos, ca în edemul pulmonar acut.

Hemograma și VSH furnizează aceleași informații ca și în celelalte pneumonii virale. Virarea leucopeniei spre leucocitoză este un semn cert de infecție bacteriană secundară.

Izolarea virusului se realizează prin recoltarea secreției nazofaringiene (în primele trei zile de boală) și inocularea pe ouă embrionate sau culturi celulare. Imunofluorescența directă poate evidenția virusul în celulele epiteliale nazale. În amprente din secrețiile nazale, colorate cu fucsină și albastru de metilen apar incluzii acidofile intracitoplasmatice.

Informații serologice utile se obțin prin reacția de fixare a complementului și reacția de inhibare a hemaglutinării (Hirst). O creștere de 4 ori a titrului (la nevaccinați) este semnificativă pentru diagnosticul de gripă.

Diagnosticul pozitiv de probabilitate se face pe momentul epidemic (este foarte important să se identifice etiologic primele cazuri de pneumonie gripală în vederea luării măsurilor profilactice corespunzătoare), coroborat cu tabloul clinic, iar cel de certitudine prin izolarea virusului (la primele cazuri suspecte) și reacțiile serologice.

Complicația cea mai des întîlnită a pneumoniei gripale este suprainfecția (pneumonii mixte, pneumonii bacteriene, bronhopneumonii), sau sinuzite, otite etc.; altele țin de gripa propriu-zisă (polinevrită, nevrite periferice, meningoencefalită, mielită, șoc, miocardită acută ș.a.). Pneumonia gripală este răspunzătoare de o letalitate însemnată la cardiacii cu stază pulmonară, la bolnavii pulmonari cu insuficiență respiratorie și la gravide.

Profilaxia pneumoniilor gripale se face prin vaccinarea antigripală preventivă în vederea prevenirii bolii de bază, și tratarea simptomatică a acesteia, odată gripa contractată.

Tratamentul pneumoniei gripale se poate face în primele 24 de ore cu medicații antigripale amantadina (Viregyt) și analogul său rimantadina (200 mg/24 ore în priză unică timp de cîteva zile) par să reducă evoluția bolii. În pneumoniile mixte și cele bacteriene tratamentul se face cu antibiotice, în funcție de germenii izolați. Sînt utile asocieri ca: Penicilină sau Oxacilină+Gentamicină, ori Oxacilină+Ampicilină, sau Cotrimoxazol (Biseptol). În formele grave (edematoasă) se recomandă preparate injectabile de cortizon (cu prudență), oxigen, antitermice etc.

Pneumonia cu adenovirus. Este pneumonia virală care afectează mai mult copiii de vîrstă școlară și adulții și este determinată de un grup de virusuri izolate din vegetații adenoide, secreții faringiene și conjunctivale care induc la vîrstele arătate, în afara pneumoniei, faringo-conjunctivită, amigdalită și stări febrile cu exanteme rubeoliforme. Sînt răspîndite pe toată suprafața pămîntului iar epidemiile apar atît iarna cît și vara, și durează cîteva săptămîni. Rezervorul de virus este omul.

Incubația durează 5—7 zile. În afară de atingeri conjunctivale adenoamigdaliene și bronșice se constată infiltrate pulmonare de tip interstițial (10—20% din cei afectați) cu simptomatologie clinică foarte discretă (13). Evoluția este benignă, dar se constată cazuri letale la sugari și copiii mici. În cazuri rare apar complicații meningeale sau cardiace.

Diagnosticul se poate presupune pe contextul epidemiologic și se precizează prin izolarea virusului.

PROFILAXIA ŞI TRATAMENTUL PNEUMONIILOR

Profilaxie. Acţiunile preventive se referă la profilaxia bolii, a complicaţiilor şi a recidivelor ei.

În prevenirea pneumoniilor bacteriene un rol important îl are infecţiile căilor aeriene superioare şi asanarea focarelor de infecţie rino-sino-otice. Educaţia sanitară a populaţiei contribuie la cunoaşterea şi folosirea unor măsuri de autoprevenire: evitarea expunerilor bruşte la frig (ingestia de apă rece la o persoană supraîncălzită, trecerea bruscă dintr-o încăpere încălzită în una cu ventilaţii mari de aer rece etc.), evitarea în epidemiile de viroze a aglomerărilor etc. În cursul epidemiilor de gripă este recomandată vaccinarea persoanelor cu rezistenţă redusă, sau tarate. Acestea vor fi ferite de contactul cu persoanele bolnave, fiind expuse la îmbolnăviri grave. Măsuri profilactice se impun şi în colectivităţile de muncă, unde în perioada anotimpului rece temperatura, umiditatea şi impuritatea atmosferică pot crea condiţii favorabile apariţiei pneumoniilor.

Pneumoniile virale pot fi prevenite prin vaccinuri sau izolarea persoanelor cu rezistenţă mai redusă, în perioada epidemiilor virale (gripă). Utilizarea în scop profilactic a gamma-globulinelor este discutabilă. În cazul pneumoniilor rickettsiozice este necesară identificarea şi îndepărtarea rezervorului de virus, iar în ornitoză sacrificarea păsărilor bolnave (căpuşe şi animale infestate).

Profilaxia pneumoniei cu M. pneumoniae nu se poate face decît cu măsuri generale (izolarea bolnavilor de copii, taraţi sau suferinzi de boli bronhopulmonare sau prin administrarea profilactică la contacţii cunoscuţi, de tetraciclină. Se află în studiu vaccinuri inactivate cu M. pneumoniae, dar încă nu au intrat în practică.

Profilaxia complicaţiilor se realizează printr-un tratament adecvat, bine condus şi energic al bolii. Profilaxia recidivelor se va face prin eliminarea factorilor de risc şi a condiţiilor favorizante de îmbolnăvire, precum şi prin urmărirea bolnavilor în timpul convalescenţei, în special în cazurile în care este vorba de pneumonii secundare.

Tratament. Măsurile igieno-dietetice constau în repaus la pat în perioada febrilă şi cîteva zile după cedarea acesteia. În general se recomandă internarea bolnavului, în lipsa unei bune îngrijiri la domiciliu, dacă etiologia pneumoniei nu poate fi precizată, sau cînd starea bolnavului este alterată. Încăperea trebuie să fie luminoasă, cu aerisire suficientă, temperatură constantă şi umiditate corespunzătoare. Igiena gurii trebuie făcută riguros, prin spălarea cu soluţie bicarbonatată şi badijonare cu glicerină boraxată. Regimul alimentar va fi lichid sau semilichid în timpul perioadei febrile (2—3 litri de lichide pe zi) pentru a se asigura o diureză suficientă, avîndu-se în vedere transpiraţiile abundente, şi va consta din lapte, ceai, zeamă de fructe, supe de legume, siropuri. Imediat după scăderea febrei se pot adăuga brînzeturi, ouă, carne fiartă, făinoase, unt, fructe etc. În toată această perioadă (dacă nu există contraindicaţii — hipertensiune, afectare renală) se vor administra 10—15 g clorură de sodiu, iar în cazuri de deshidratări masive se vor administra perfuzii de ser fiziologic. Măsurile generale igieno-dietetice se adaptează şi în funcţie de forma pneumoniei.

Tratamentul medicamentos este etiologic și simptomatic. În toate cazurile se recurge la tratamentul etiologic, în funcție de agentul cauzal, asociat cu o terapie simptomatică banală, care vizează combaterea febrei, tusei, expectorației, junghiului etc. sau în cazurile grave, adecuat sindroamelor care pot pune în pericol viața bolnavului, cum ar fi insuficiența respiratorie acută, insuficiența cardiacă, șocul bacterian, tulburările hidroelectrolitice severe, azotemia, acidoza. Pe același plan cu tratamentul etiologic, tratamentul fiziopatologic capătă o importanță primordială.

Tratamentul etiologic se realizează cu substanțe antimicrobiene, criteriile alegerii antibioticului fiind spectrul antibacterian al substanței, diagnosticul clinic și radiologic, și în timp indicațiile de laborator (determinarea germenului cauzal, antibiogramă, examenele serologice ș.a.). Indicațiile alegerii antibioticului în funcție de forma etiologică cunoscută, sau bănuită a pneumoniei (în raport cu clasificarea din tabel) sînt prezentate în tabelul III.

Tabelul III

Medicația etiologică a pneumoniei

1. Pneumonia primitivă acută.
1.1. Pneumonia lobară sau segmentară bacteriană.
1.1.1. Pneumonia cu etiologie necunoscută, fără infecție spitalicească.
— Penicilină G 6—10 mil. U i.m. sau Penicilină V 5—10 mil. U *per os*, sau Eritromicină 2 g (în caz de hipersensibilitate la penicilină).
— Ampicilină 3—4 g plus Oxacilină sau Cloxacilină 2 g.
— Tetraciclină 2—4 g.
1.1.2. Pneumonia de etiologie neprecizată cu infecție spitalicească sau cu stare generală foarte gravă:
— Ampicilină 4—6 g plus Oxacilină sau Cloxacilină 2—3 g.
— Tetraciclină 2—4 g sau Cefalosporină 4—6 g sau Cotrimoxazol (Septrin, Biseptol) 2—4 g.
1.1.3. Pneumonia pneumococică, streptococică:
— Penicilină G sau Penicilină V 2—4 mil. (în cea streptococică cel puțin 12 zile).
— Tetraciclină 2—4 g sau Cotrimoxazol 2 g sau Cefalosporină 4—6 g sau Eritromicină 2 g.
1.1.4. Pneumonia stafilococică:
— Oxacilină 4—8 g i.m. (eventual Penicilină G 6—10 mil.) urmată de Cloxacilină sau Oxacilină 3 g *per os,* cel puțin 14 zile sau
— Penicilină asociată cu streptomicină
— Cefalosporină, Clindamicină, Eritromicină.
1.1.5. Pneumonia cu Klebsiella:
— Cotrimoxazol 2 g (4 tbl/zi) cel puțin 14 zile sau
— Cefalosporină 4 g plus Gentamicină 120—240 mg sau Streptomicină 1 g (în asociere)
— Ampicilină 4—6 g plus Gentamicină sau Kanamicină
1.1.6. Pneumonia cu Haemophilus:
— Ampicilină 2—4 g, parenteral sau
— Tetraciclină 2—4 g sau
— Cotrimoxazol 2 g.
1.1.7. Pneumonia cu germeni Gramnegativi necapsulați (Coli, Proteus, Pseudomonas ș.a.):
— Cotrimoxazol 2 g
— Ampicilină 2—4 g, plus Gentamicină 120 mg sau
— Tetraciclină 2 g, sau Cloramfenicol 2 g sau
— Carbenicilină (Pyopen) 12—20 g plus Gentamicină 120 mg sau Colistin 6—10 mil. U.I.

1.1.8. Pneumonia cu anaerobi:
— Penicilină G 10 mil. i.m. sau
— Eritromicină sau Tetraciclină 2—4 g.
1.1.9. Pneumonia veteranilor:
— Eritromicină 2—4 g (10—21 zile) singură sau asociată cu Rifampicin 600 mg/zi.
1.2. Pneumonia atipică (virală, interstițială);
1.2.1. Pneumonia virotică (influenzae A B C, parainfluenzae, 1, 2, 3, adenovirus, virus sincițial resp. ș.a.) tratament simptomatic.
1.2.2. Pneumonia cu Mycoplasma (a), Rickettsii (b), ornitotică (c):
— Tetraciclină 2—4 g în toate trei (a, b, c)
— Eritromicină 2—4 g (a)
— Cotrimoxazol 2 g (c)
— Cloramfenicol 2 g (b, c)
1.2.3. Pneumonii mixte (virale+bacteriene):
Tetraciclină 2—4 g sau Cotrimoxazol 2 g.
1.3. Pneumonii alergice (prin hipersensibilitate): scoaterea din mediu și evitarea contactului cu alergenul eventual corticoizi.
1.4. Pneumonii micotice:
1.4.1. Pneumonii cu Candida, Cryptococus, Aspergillus, Histoplasma, Coccaidioides, Geotrichum:
— Fluorocytozin (Ancotil) 100/200 mg/kg/zi sau
— Clotrimazol (Canesten) 60 mg/kg/zi sau, Amfotericină B 0,25 mg/kg/zi.
1.4.2. Pneumonia cu Actinomyces, Nocardia:
Penicilină G 20 mil. i.m. plus Sulfametin 1 g/zi *per os* sau Sulfadiazină 4—6 g/zi *per os*
1.5. Pneumonii cu protozoare:
1.5.1. Pneumonia cu Pneumocystis carinii:
— Penthamidin-isothionat 4 mg/kg/zi i.m., sau
— Pyrimethamin (Daraprim) 1 mg/kg/plus 1—4 g Sulfadiazină sau 1 g Sulfametin
1.5.2. Pneumonia cu Toxoplasma:
— Pyrimethamin 1 mg/kg/zi plus 1—4 g Sulfadiazină sau 0,5—1 g Sulfametin/zi.
1.5.3. Pneumonii cu spirochete (luetice):
— Penicilină G 1—10 mil. U/zi (10 zile)
2. Pneumonii secundare acute (vezi tabelul II)
2.1. Pneumonii din bolile infecțioase, tulburări circulatorii etc.:
Tratamentul bolii primitive și tratamentul simptomatic plus tratamentul pneumoniei bacteriene asociate.
2.2. Pneumonia prin inhalație (gaze toxice, pulberi etc.).
Scoaterea din mediu, eventual antibiotice sau corticoizi.
3. Pneumonii secundare cronice.
3.1. Pneumonia prin iradiere:
Corticoizi, eventual antibiotice.
3.2. Pneumonii acute cronicizate:
— Doxiciclina (Vibramicina) 200 g/zi.

Alegerea antibioticului se face în funcție de circumstanțele de apariție a bolii, etiologia și gravitatea acesteia, vîrsta la care a apărut și evoluția ei în timp. În fața unei pneumonii a cărei etiologie nu a putut fi stabilită de datele clinice și laborator (pneumococică de obicei) și nu a apărut în cadrul unei internări în spital (intervenție chirurgicală, sau altă boală), se recomandă tratamentul cu Penicilină G 6—10 mil. U/zi i.m. la 4 ore, sau Penicilină V în aceleași doze *per os*. În caz de sensibilitate la Penicilină se recomandă Eritromicină 2—3 g/zi. Alternativ se pot administra Ampicilină 3—4 g asociată cu Cloxacilină 2 g/zi sau Tetraciclină 2—4 g/zi. Dacă pneumonia este de etiologie neprecizată, dar cu floră de spital (apărută în cursul internării pentru altă afecțiune) se preferă Ampicilina 4—6 g i.m. asociată cu Oxacilină sau Cloxacilină 2—3 g/zi. În ca-

Tabelul IV

Alegerea antibioticului în pneumonii, după criteriul vîrstei

1. Copii.
1.1. Agent patogen necunoscut.
1.1.1. Forme ușoare sau medii:
  — Penicilină+Kanamicină parenteral sau
  — Cefalosporină, Eritromicină, Pristinamicină+Gentamicină sau Kanamicină.
1.1.2. Forme severe:
  — Penicilină+Oxacilină+Kanamicină (triplu asociat)
  sau
  — Cefalosporină+Gentamicină (dublă asociere)
1.2. Agent cunoscut:
1.2.1. Stafilococ
  — Oxacilină sau Cloxacilină sau Cefalotină sau Meticilină plus Gentamicină sau Kanamicină.
1.2.2. Alți agenți (v. tbl. 4).
2. Bătrîni
2.1. Forma bronhopneumonică
  — Ampicilină sau Oxacilină 4—10 g i.v. sau
  — Doxicilină 200 mg plus Clindamicină 0,8 g *per os* sau
  — Cefalosporină 5 g i.v.
2.2. Pneumonii postoperatorii:
  — Cefalosporină 8 g i.v. plus Gentamicină 80—160 mg i.v. sau
  — Ampicilină sau Oxacilină 4—6 g i.v., plus Gentamicină i.v.

zurile grave, se recurge la Oxacilină 4 g/zi, asociată cu Gentamicină 120—240 mg/zi, putîndu-se înlocui Oxacilina cu Cefalosporina (4—6 g) sau cu Meticilină (6 g), iar Gentamicina cu Kanamicina (1 g) sau Colistin (10 000 000 U.I.) pe zi.

În eventualitatea că etiologia este cunoscută, se va recurge la monoterapie antibiotică sau asociere sinergică (v. tbl. nr. 3). Astfel, în pneumonia pneumococică și streptococică se recomandă Penicilină G sau V 2 mil. U/zi, preferabil în 6 reprize. În funcție de situație, se mai poate recurge la Tetraciclină 2—4 g/zi sau Cotrimoxazol 2 g inițial, apoi 1 g/zi, sau Cefalosporină 4—5 g/zi. În pneumonia streptococică tratamentul trebuie urmat cel puțin 14 zile, spre deosebire de cea pneumococică, în care antibioterapia se continuă cel puțin 3—4 zile după defervescență. De obicei febra scade a doua zi după începerea tratamentului. Lipsa de răspuns imediat la tratament se poate explica prin existența în momentul începerii antibioterapiei a unei complicații pleurale sau parenchimatoase, a alergiei la penicilină (febra alergică) sau prin existența și a unei alte etiologii.

Pneumonia cu b. Friedländer se tratează cu Ampicilină 4—6 g i.v.+Gentamicină 240 mg. La fel de eficiente sînt Cefalosporina+Streptomicina sau Cloramfenicolul. În cazurile ușoare se poate administra Tetraciclină sau Cotrimoxazol 2 g/zi. În formele grave este indicată asocierea dintre Carbenicilină 30—60 g/zi+Colistin 3—6 mil. U.I./zi sau Gentamicină 120—240 mg/zi.

Pneumonia cu stafilococ beneficiază cel mai mult de asocierea de Oxacilină 4—6 g i.m. cu Penicilină 10 mil. U/zi. În lipsa Oxacilinei, Penicilinei i se poate asocia Streptomicină 2 g/zi; sau Eritromicină 2 g/zi sau Cloramfenicol 2 g/zi. Tratamentul trebuie făcut minimum 14 zile. Se mai pot administra Cefalosporină, Clindamicină, Lincomicină ș.a. în doze uzuale.

În pneumonia cu *Haemophilus* este recomandabilă asocierea Tetraciclinei 2 g/zi cu Streptomicină 1—2 g/zi. Se pot obține rezultate bune și cu Cotrimoxazol sau Ampicilină.. Tratamentul trebuie continuat două săptămîni.

În pneumoniile cu germeni gram negativi necapsulați se utilizează Streptomicină 1 g/zi+Cotrimoxazol 2 g/zi sau în loc de ultimul Colistin 10 000 000 U.I./zi, sau Kanamicină cînd în cauză este b. coli; Cefalosporină 4—6 g/zi, Ampicilină 3—5 g/zi, Cotrimoxazol 2 g/zi, Gentamicină 120—240 g/zi, dacă se găsește proteusul, iar cînd agentul în cauză este *Pseudomonas aeruginosa*, carbenicilină 10—20 g/zi+Gentamicină 120—240 mg/zi, minimum 10 zile, sau Colistin 3—6 mil. U.I./zi.

În formele grave, la bolnavi inconștienți se poate administra după Klastersky (6) Gentamicină intratraheal asociată cu medicația parenterală.

În pneumoniile cu anaerobi cele mai utile sînt: Penicilina G 10 mil. U/zi, Tetraciclina și Cloramfenicolul.

În pneumoniile cu *Legionella pneumophyla* tratamentul etiologic constă în administrarea de Tetraciclină 2—4 g/zi cel puțin 10—21 zile. În cazurile care nu reacționează favorabil (efectul trebuie să apară cel mai tîrziu la 48 ore), se recomandă asocierea de Rifampicină.

Tratamentul etiologic în pneumoniile atipice nu poate fi aplicat decît la cele determinate de micoplasma, chlamidii sau rickettsii, în cele virale propriu-zise neputîndu-se pune decît problema unei preveniri a instalării infecției bacteriene. Pneumoniile apărute în cursul unei epidemii de gripă, se tratează cu Cefalosporină 4—8 g i.v./zi sau Cefuroxim, sau Ampicilină 4 g/zi, sau Oxacilină sau Doxicilină+Clindamicină. În aceste cazuri este vorba de obicei de o participare bacteriană secundară. Pneumonia în gripă se poate manifesta direct printr-o formă hemoragică. În acest caz se recurge la Cefalosporină, glucocorticoizi și Gamavenin. Pentru a preveni însă instalarea pneumoniei în cursul unei epidemii de gripă, se recomandă: Doxiciclină 200 mg/zi+Clindamicină 600 mg/zi *per os*, sau Cefalosporină 3 g/zi sau Ampicilină sau Oxacilină 4 g/zi. Celelalte pneumonii virale nu beneficiază de tratament antibiotic. În pneumoniile cu rickettsii (febra Q), mycoplasma (pneumonia atipică primitivă), sau chlamidii (ornitoză), se recomandă tratament de Tetraciclină 2—4 g/zi (în toate trei), Eritromicină 3—4 g/zi (în p. cu mycoplasma), Cloramfenicol 2—4 g/zi (în p. cu rickettsii și chlamidii), Cotrimoxazol 2 g/zi (în p. cu chlamidii). În pneumonia cu M. pneumoniae tratamentul constă în măsuri generale, tratament simptomatic, singurul eficient fiind cel etiologic care constă în administrarea de antibiotice (cicline sau macrolide). Se preferă administrarea de macrolide (Eritromicină, Spiramicină, Pristamicină, Clindamicină, Oleandomicină etc.) întrucît acestea acționează și în caz de pneumonie pneumococică. Eritromicina se administrează în doză de 2 g/zi în patru prize, Tetraciclina se administrează în aceleași doze, timp de 6 zile. Doxicilina (Vibramicin) este de asemenea eficace în doze de 300 mg în prima zi, 200 mg a doua zi și apoi 100 mg pe zi timp de 6 zile. Răspunsul favorabil apare în primele 2—3 zile. Complicațiile hematologice, neurologice și cardiace nu sînt influențate de tratamentul cu antibiotice și necesită un tratament aparte: corticoizi în caz de hemoliză autoimună intensă, tonicardiace, în caz de complicație cardiacă.

Pneumoniile mixte care se întîlnesc des pe fondul unei pneumonii atipice se tratează cu Doxicilină 200 mg/zi sau Tetraciclină 2 g/zi sau Cotrimoxazol 2 g/zi, cu rezultate bune.

Un criteriu important în tratamentul etiologic al pneumoniilor este vîrsta. Alegerea antibioticului în funcție de parametrul vîrstei ține cont de faptul că la copilul mic focarul pneumonic determină însămînțări la distanță, iar șocul bacteriemic sau endotoxinic, foarte frecvent, agravează mult evoluția. Un alt factor este imposibilitatea, în majoritatea cazurilor, de a pune în evidență agentul etiologic.

La bătrîni, forma bronhopneumonică este bine să fie tratată cu asocierea Ampicilină, sau Oxacilină 4—6 g i.v. sau Doxicilină 200 mg+Clindamicină 0,8 g *per os* sau Cefalosporină 4 g i.v. Se recomandă în special terapia parenterală pentru a avea siguranța obținerii unei concentrații sanguine eficiente. În cazurile ușoare se poate recurge la monoterapie cu Eritromicină sau Cotrimoxazol. Tratamentul trebuie continuat cel puțin 7—10 zile. În pneumoniile postoperatorii se recomandă, dacă germenele este necunoscut, Cefalosporină 8 g i.v. plus Gentamicină sau Ampicilină (sau Oxacilină) asociată cu Gentamicină.

Tratamentul simptomatic, se adresează tulburărilor funcționale și generale. Hipertermia necesită împachetări umede toracice și administrarea de piramidon sol. 2%, o linguriță la 2 ore, sau o tabletă la 8 ore. Junghiul toracic poate fi ameliorat de căldură locală sau antialgice (Amidopirină 1 g/zi sau Codeină 0,02 g×3/zi).

Tusea, în principiu, nu trebuie calmată, dar dacă devine neproductivă și obositoare, se poate administra Codeina. Expectorația dificilă (la vechii bronșitici) poate fi favorizată de poțiuni expectorante sau de Bisolvon (Bromhexin) 3—6 tb/zi.

Este necesară și o hidratare suficientă și o umidificare a aerului din cameră pentru fluidificarea expectorației.

Cianoza și dispneea impun administrarea de oxigen pe sondă nazală, sau în cazurile grave, prin mască, cu o prealabilă umidificare, în ritm de 6 l/min.

Colapsul vascular se tratează cu hemisuccinat de hidrocortizon 100—300 mg/zi, hidratare parenterală, eventual Noradrenalină și în caz de insuficiență cardiacă, tonicardiace (Lanatozid C) în perfuzie. Meteorismul abdominal, semn de mare gravitate, datorit parezei intestinale, beneficiază de sonda de gaze, prostigmină 0,25 mg la 4 ore, comprese umede și fierbinți pe abdomen, spălături intestinale cu sol. 1% bicarbonat de sodiu.

Insomnia, agitația, delirul pot fi calmate cu barbiturice. Nu se va administra morfina; în cazurile de bronhoplegie sau la bătrîni hipercapnici sînt contraindicate și sedativele.

Aspecte terapeutice particulare în funcție de formă. În pneumoniile bacteriene, în afară de măsurile arătate mai sus, formele ușoare nu necesită nici o intervenție deosebită. În formele grave, cu tulburări funcționale multiple, se va combate colapsul, insuficiența cardiacă, deshidratarea și eventual insuficiența renală. O atenție deosebită trebuie acordată bătrînilor areactivi (care nu prezintă nici febră, nici leucocitoză), sau bronhoplegicilor (în acest caz bronhoaspirația sau respirația asistată poate fi utilă). La diabeticii cunoscuți sau latenți se va avea grijă să se echilibreze diabetul patent (insulină), sau să se depisteze cel latent prin determinarea repetată a glicemiei (atenție la reacțiile fals pozitive (vitamina C). La gravide, supravegherea va fi riguroasă, dat fiind riscul crescut de avort spontan.

În pneumoniile atipice, ca în toate pneumoniile interstițiale, nu se recurge la expectorante, ci la calmante ale tusei. În aceste forme, uneori tratamentul cu gamaglobuline poate fi util. În pneumonia gripală gravă sînt indicați corticoizii (Hemisuccinat de hidrocortizon).

În formele cronice se recomandă corticoterapia pe cale inhalatorie (Auxiloson, Auxison), de 3—5 ori pe zi.

BIBLIOGRAFIE

Bonyord P. — Classification, mécanisme d'activite, pharmacinétique et interférences médicamenteuses des antibiotiques en pneumologie, Med. et. Hyg., 1977, 1 255, 3 062.

Brook I. — Bacteriology and Treatment of Gram-Negative Pneumonia in Long-Term Hospitalized Children, Chest, 1981, **79,** 4, 432.

Bruckner I. — Pneumoniile din vol. Medicină internă, Ed. medicală, București, 1979.

Căruntu F. — Vademecum de boli infecțioase, Ed. medicală, București, 1979.

Kenneth L. și colab. — Usual interstitial pneumonia following Texas influenza infection, Chest, 1981, **80,** 2, 123.

Klostersky J. — Endotracheally Administered Antibiotics for Gram-Negative Bronhopneumonia, Chest, 1979, **75,** 7, 586.

Lamy P. și colab. — Les pneumopathies à mycoplasma, Med. et Hyg., 1980, 1 404, 4 882.

Mushu D. M. și colab. — Staphylococcal Pneumonia, A new Perspective, Chest., 1981, **79,** 2 172.

Narogi S. și colab. — Hematogenous Staphylococal Pneumonia Secondary to Soft Tissue Infection, Chest, 1981, **79,** 2, 173.

Spagnuolo P. J. — Chlostridial Pleuropulmonary Infection, Chest, 1980, **78,** 4, 622.

Sieber O. și colab. — Stewens-Johnson Syndrome Associated with M. pneumoniae Infection, J. Amer. med. Ass., 1967, **200,** 79.

Simila S. și colab. — Chronic Lung Damage Caused by Adenovirus type, 7, Chest, 1981, **80,** 2, 127.

Voiculescu M. — Boli infecțioase, ed. a III-a, Ed. medicală, București, 1981.

Toma E., Păun L. — Pneumonia determinată de Legionella pneumophyla. Considerații generale și prezentarea unui caz clinic probabil, Med. internă (Buc.), 1981, 3, 277.

Duțu St., Teodorescu — Exarcu I. — Fiziologia și fiziopatologia respirației, Ed. medicală, București, 1979.

Müller H. E. — Die Leginoärskrankheit, Dtsch. Med. Wschr., 1979, **194,** 296.

Stiele V. și colab. — M. pneumoniae as a determinant of the Guillain-Barré Syndrome, Lancet, 1969, 2, 71.

9.

TUBERCULOZA PULMONARĂ

Definiție. Istoric. Tuberculoza pulmonară *(phtisis pulmonum)* reprezintă localizarea cea mai frecventă a tuberculozei ca afecțiune a întregului organism, determinată de pătrunderea și multiplicarea în plămîn a agentului patogen al bolii *(Mycobacterium tuberculosis)*, în condiții de scădere a capacității de apărare a organismului, sub influența unor factori de mediu defavorabili.

Boala ca atare este amintită în cele mai vechi documente orientale și identificată la mumii egiptene datînd din mileniul al doilea înaintea erei noastre. Un tablou mai detaliat al simptomelor ei nu a fost făcut decît în epoca greco-romană de Hipocrate, Celsus, Areteu, Galenus ș.a.

Transmisibilitatea tuberculozei a fost intuită în epoca renașterii de Paracelsus, Fracastorius ș.a. (sec. XIV). În sec. XVIII—XIX Bayle, Laennec, Virchow, Ranke ș.a. au descris treptat aspectele anatomopatologice ale bolii. Utilizînd cu virtuozitate metoda anatomoclinică, Th. I. Laennec (1781—1826) a adus cele mai importante contribuții la descrierea diverselor forme de tuberculoză pulmonară, putînd fi considerat ctitorul ftiziologiei moderne.

În anul 1865 Villemin demonstrează cel dintîi transmibilitatea bolii prin inocularea produselor patologice la animalul de experiență. Agentul patogen al bolii este descoperit și el mai tîrziu (1882) de Robert Koch, care prepară și prima tuberculină (Alttuberkulin Koch). Cu ajutorul acesteia, von Pirquet, Montoux ș.a. pun la punct (după 1905) testarea tuberculinică, deschizînd noi orizonturi în studiul și înțelegerea alergiei tuberculoase.

Prin descoperirea razelor Roentgen se realizează un pas important în diagnosticul și diferențierea formelor de tuberculoză. După 1900 se fac importante progrese în studiul bacteriologic, radiologic, bronhologic, funcțional etc., elaborîndu-se metodele de investigație care, cu perfecționări aduse ulterior, se folosesc și în prezent.

În tratamentul bolii, după o perioadă îndelungată de încercări și de metode nespecifice, unele destul de eficiente (cura de repaus, collapsoterapia, rezecțiile pulmonare ș.a.), se ajunge la descoperirea streptomicinei (Waksmann, 1945) care deschide o nouă eră, nu numai în terapia ci în ansamblu în combaterea tuberculozei. Ulterior se descoperă o gamă întreagă de preparate antituberculoase, neepuizată încă nici în prezent.

În profilaxia tuberculozei se introduc treptat metoda preventorizării (Calmette, 1912) și a dispensarizării (Robert Philip, 1917), vaccinarea BCG (Calmette, 1922), dépistarea RF (M. de Abreu, 1936), depistarea bacteriologică (Canetti), chimioprofilaxia (Omodei-Zorini, 1946), chimioterapia modernă standardizată ș.a.

În România în „etapa preistorică“ a tuberculozei, care se întinde pînă în sec. XIX, se găsesc multiple mențiuni care atestă larga răspîndire a bolii. Primele statistici din a 2-a jumătate a sec. XIX, ca şi datele ulterioare pînă după al 2-lea război mondial, ne situau între ţările cele mai tuberculizate din Europa.

Între 1905 şi 1946 o serie de figuri progresiste ale medicinii româneşti ca Babeş, Cantacuzino, Haţieganu, Irimescu, Nasta, Daliello, Popper ş.a. au depus eforturi remarcabile pentru constituirea şi dezvoltarea unei şcoli româneşti de ftiziologie şi a unui armament adecvat de luptă antituberculoasă.

Abia în condiţiile nou create de construirea socialismului, combaterea sistematică a bolii, ca şi ridicarea continuă a condiţiilor generale de viaţă, au făcut posibilă descreşterea progresivă a tuberculozei într-un ritm similar celor din alte ţări europene.

Date epidemiologice. Răspîndirea actuală a tuberculozei pe glob este foarte variată şi s-a făcut în perioade diferite, întîi în populaţiile de veche civilizaţie din Egipt, Persia, India ş.a. apoi în lumea antică greco-romană şi în general în ţările europene şi ulterior în cele două Americi şi în teritoriile africane.

În momentul de faţă, ariile cu cea mai ridicată prevalenţă a tuberculozei se întind în ţările în curs de dezvoltare din America latină, Africa şi Asia de Sud est, în care se înregistrează mortalităţi mai mari de 10—15$^0/_{0000}$, o morbiditate tuberculoasă peste 100 pînă la 300$^0/_{0000}$, o prevalenţă a infecţiei tuberculoase la vîrsta de 6 ani trecînd de 15—20$^0/_0$. Zonele cu prevalenţa cea mai scăzută includ ţările nord europene, America de Nord, Australia ş.a., cu mortalitate sub 2—3$^0/_{0000}$, cu morbidităţi anuale sub 20$^0/_{0000}$, cu o prevalenţă a infecţiei tbc la 6 ani sub 1$^0/_0$. Restul ţărilor europene şi unele ţări din alte continente au o situaţie de mijloc cu indicatori epidemiometrici intermediari.

Ţara noastră se înscrie între acestea din urmă (fig. 9.1), cu o incidenţă anuală de cazuri noi (în 1982) de 60,5$^0/_{0000}$ locuitori o mortalitate tbc de 3,7$^0/_{0000}$ (fig. 9.2) locuitori şi o prevalenţă a infecţiei tbc de 20,5$^0/_0$ la vîrsta de 7—14 ani (fig. 9.3). Nivelul endemiei tbc imediat după ultimul război mondial era cu mult mai ridicat, datele actuale reprezentînd scăderi între 75 şi 100$^0/_0$.

Cu toată această evoluţie favorabilă, tuberculoza în ţara noastră prezintă unele aspecte de rămînere în urmă, cum sînt incidenţa tbc la copii, mai mare decît în alte ţări europene, cu persistenţa unor forme grave la copilul mic; o prevalenţă a infecţiei tbc (la 14 ani) mai ridicată decît în alte ţări; o morbiditate tuberculoasă înaltă la vîrsta tînără (19—24 ani); o proporţie importantă de forme extinse bilaterale cu depistare tardivă; o scădere lentă a formelor cronicizate bacilifere ş.a. Din acest motiv prevenirea şi combaterea bolii constituie încă o problemă prioritară de sănătate publică.

Procesul epidemiologic tuberculos. Întreţinerea endemiei tbc în teritoriu este determinată de existenţa surselor eliminatoare de *M. tuberculosis* şi a posibilităţilor de transmisiune a infecţiei.

1. *Sursele* epidemiogene cele mai importante (în 95$^0/_0$ din cazuri) sînt bolnavii cu tuberculoză pulmonară activă, cu BK în spută. Surse de infecţie mai puţin importante în prezent sînt animalele bolnave de tuberculoză, în special taurinele. Infecţiozitatea acestor surse depinde de cantitatea de germeni eliminaţi în unitatea de timp şi de gradul de virulenţă şi patogenitate a acestora. Contagiozitatea lor depinde în plus şi de intimitatea şi repetarea contactului, ca şi de unii factori care favorizează transmisiunea infecţiei (tuse, nerespectarea regulilor de profilaxie individuală, fumatul etc.).

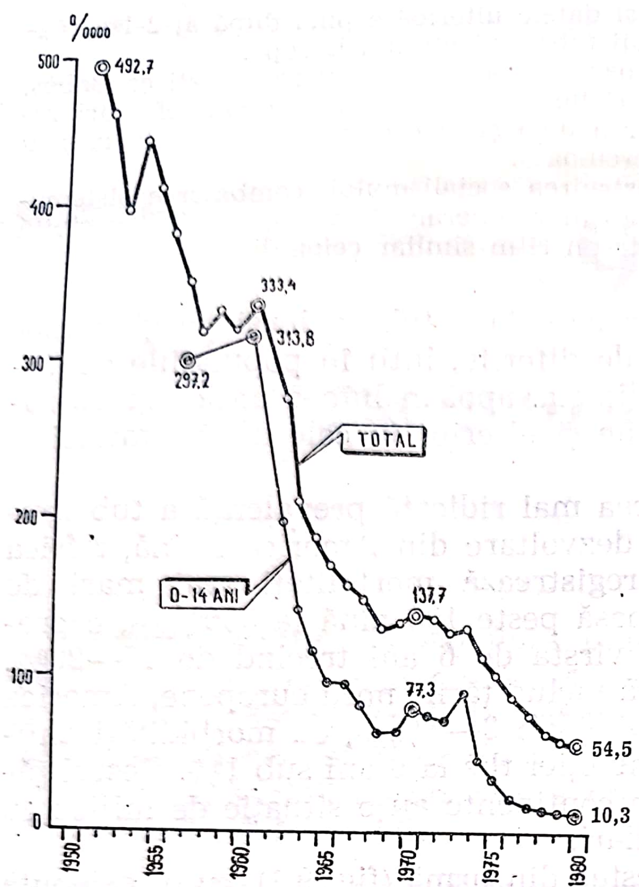


Fig. 9.1. — Incidența tuberculozei în România (global și copii) pe perioada 1950—1980.

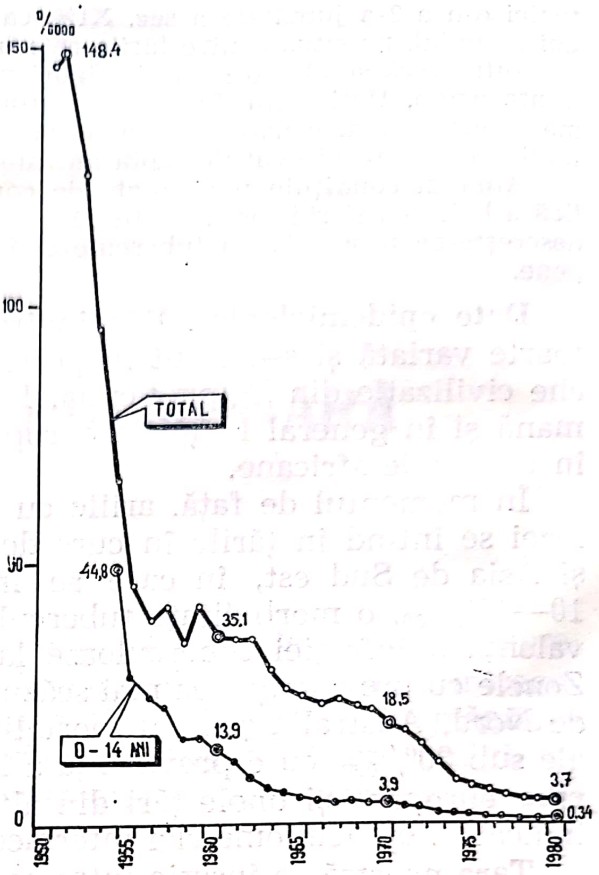


Fig. 9.2. — Mortalitatea tbc. în România (global și copii) pe perioada 1950—1980.

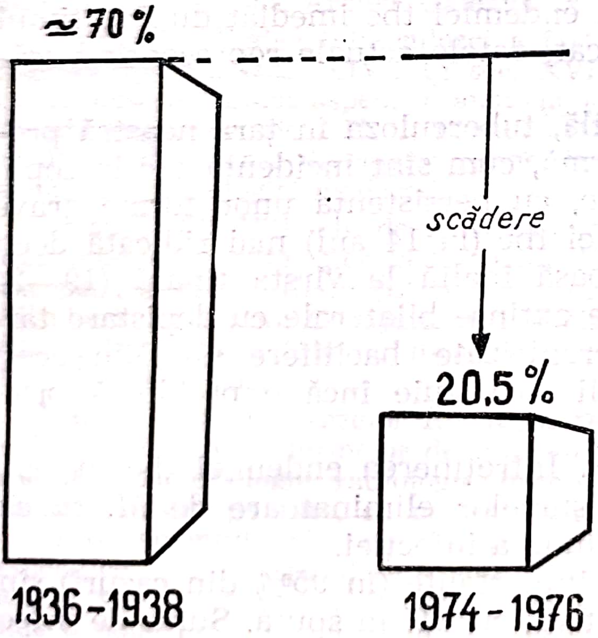


Fig. 9.3. — Prevalența infecției tbc. în România.

Gradul de răspîndire a infecției tbc în teritoriu depinde atît de infecțiozitatea și contagiozitatea surselor epidemiogene, cît și de prevalența și densitatea pe km² a acestora și evident de eficiența măsurilor de profilaxie antituberculoasă.

De regulă este vorba de infecții cu *M. tuberculosis* (peste 95%), dar sînt încă frecvente (sub 5%) și infecțiile cu *M. bovis*, în special din surse animaliere.

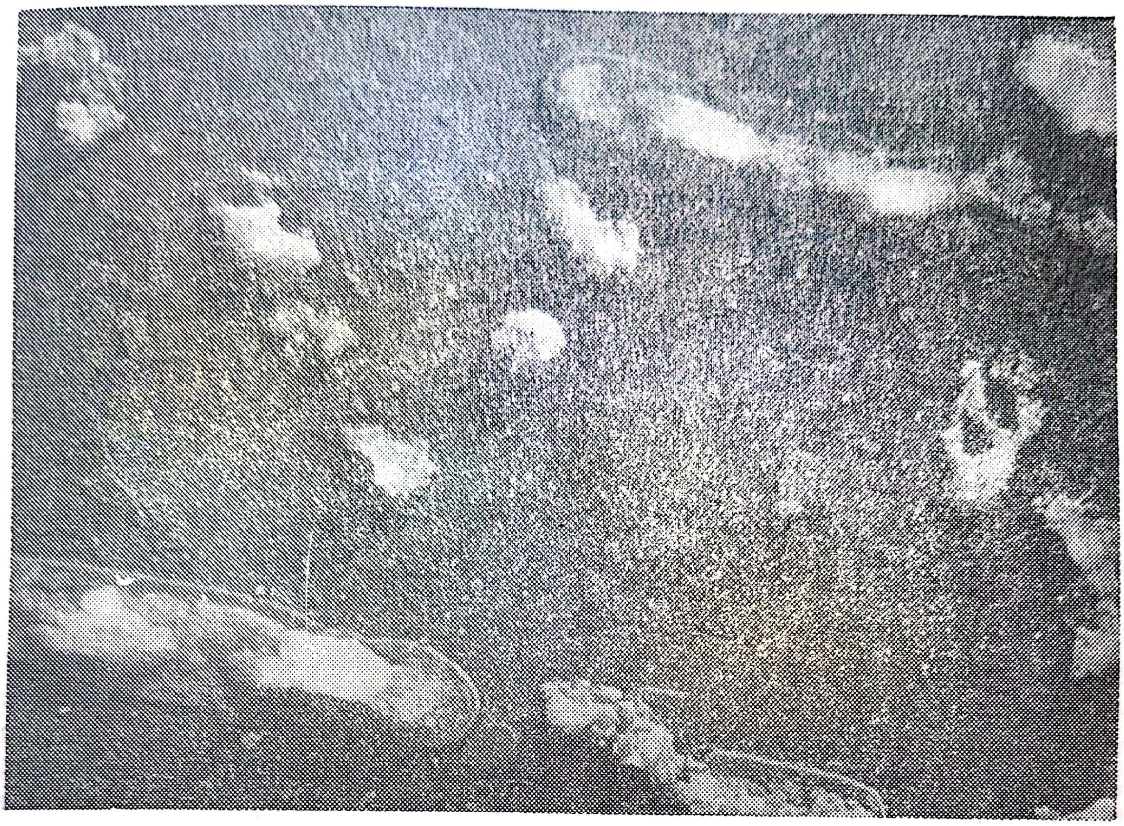


Fig. 9.4. — *Mycobacterium tuberculosis.* Aspect electronomicroscopic.

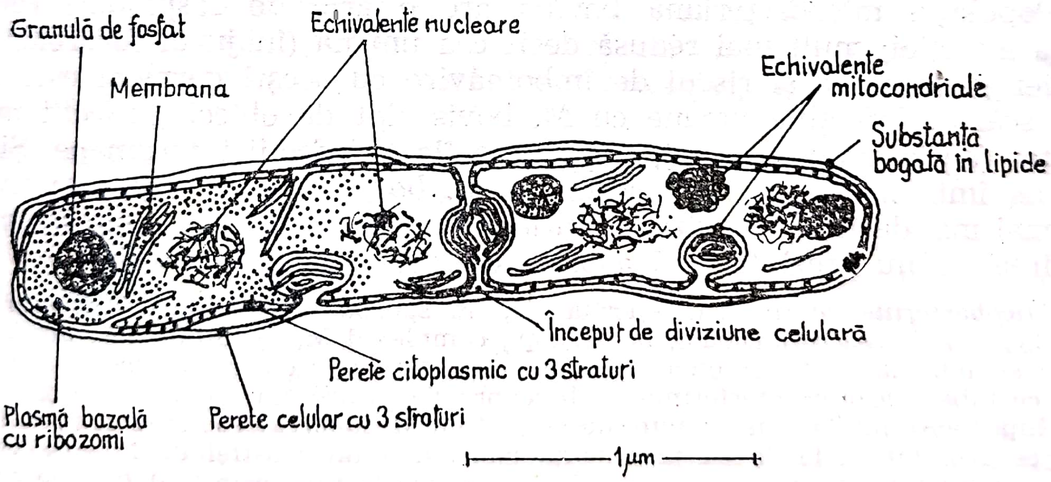

Granulă de fosfat
Echivalente nucleare
Membrana
Echivalente mitocondriale
Substanță bogată în lipide
Început de diviziune celulară
Perete citoplasmic cu 3 straturi
Plasmă bazală cu ribozomi
Perete celular cu 3 straturi
1 μm

Fig. 9.5. — *Mycobacterium tuberculosis* — secțiune schematică (după Steinbrück, 1978).

Mycobacterium tuberculosis, bacterie din ordinul actinomicetelor, avînd o formă de bacil de dimensiuni foarte mici (0,7 μ) cu o structură complexă (fig. 9.4 și 9.5) colorabil prin metoda Ziehl-Neelsen, alcoolo-acido-rezistent, aerob, cultivabil pe medii solide (Löwentein-Jensen) sau lichide, cu sensibilitate nativă față de tuberculostatice, nu se dezvoltă în natură, ci numai ca parazit în organismul uman și al unor animale. El are o virulență (capacitate de multiplicare) și o patogenitate (capacitate de a da îmbolnăviri) ridicate, atît pentru om cît și pentru animale (cobai, iepuri, maimuțe ș.a.).

Structura sa biochimică se caracterizează prin bogăţie de lipide (25% din greutatea bacilară), mai ales sub formă de ceruri antigenice care stau la baza hipersensibilităţii întîrziate şi a reacţiei macrofagice tipice pentru tuberculoză. Una din aceste ceruri (ac. micolic) îi conferă acido-alcoolo-rezistenţa. Recent, s-a atras atenţia asupra importanţei mycosidelor (peptidoglicolipide) din structura peretelui bacilar în determinarea aspectului coloniilor, a patogenităţii, imunogenităţii şi susceptibilităţii fagice a germenilor.

Virulenţa şi patogenitatea populaţiilor de *M. tuberculosis* sînt în general proprietăţi constante dar nu chiar uniforme şi fixe pe întreg globul. În India de sud, în unele zone din Africa, s-au semnalat micobacterii tuberculoase (*M. asiaticum, M. africanum*) cu patogenitate mai redusă, fenomen cu implicaţii evidente atît în incidenţa cît şi în prognosticul sub terapie al tuberculozei.

Scăderea patogenităţii pînă la pierderea ei (pentru unele animale) se înregistrează şi în populaţiile micobacteriene rezistente la Izoniazidă şi/sau la Rifampicină. Sub influenţa chimioterapiei apar şi alte variante care vor fi discutate la capitolul respectiv.

Mycobacterium bovis, descoperit de Th. Smith (1898), se aseamănă ca morfologie şi structură biochimică cu *M. tuberculosis (hominis)* dar se diferenţiază printr-o creştere mai lentă (disgonică) pe mediile de cultură, o patogenitate mai mare pentru iepure decît pentru cobai, testul Konno sau al niacinei negativ (nu este capabil să producă ac. nicotinic), o sensibilitate specifică la TCH şi o rezistenţă nativă la unele tuberculostatice (Etionamidă, Pirazinamidă ş.a.).

Populaţia micobacteriană bovină are o arie de răspîndire (prevalenţa infecţiei) mult mai redusă decît cea umană (în jurul focarelor animaliere); de aceea şi riscul de îmbolnăvire cu aceşti germeni este mult mai scăzut. Infecţiile umane cu M. bovis sînt de obicei „infecţii încrucişate" (de la animal la om), dar pot să fie şi infecţii interumane. Şi riscul de îmbolnăvire al infectaţilor cu *M. bovis* este de aproximativ 10 ori mai mic decît al infectaţilor cu *M. tuberculosis*. Odată produsă îmbolnăvirea, ea nu prezintă însă aspecte de gravitate mai redusă.

Micobacteriile atipice sau oportuniste, în special M. Kansasii, M. marinum, complexul avium-scrofulaceum, M. Xenopi, complexul M. fortuitum ş.a., nu dau infecţii şi îmbolnăviri tuberculoase propriu-zise, dar pot să dea *micobacterioze* similare cu tuberculoza şi interferîndu-se îndeaproape cu aceasta. Infecţiile cu m. atipice dau hipersensibilitate şi imunitate încrucişată cu *M. tuberculosis*, ceea ce prezintă un interes deosebit în ţările cu prevalenţă ridicată a unor astfel de infecţii (S.U.A., India, unele ţări africane ş.a.). La noi ele sînt foarte rare (sub 2%) faţă de cele cu M. tuberculosis. Sursele obişnuite de m. atipice se găsesc în sol, în ape, în organismul unor păsări şi animale infectate. Infecţiile active interumane sînt necunoscute.

2. *Transmisiunea infecţiei* tuberculoase se realizează în cele mai multe cazuri (peste 90%) pe cale aeriană, prin mecanisme diferite: prin „ploaia de picături bacilifere a lui Flügge", picături de spută (între 200 şi 40 000), eliminate de bolnavii care tuşesc şi expectorează, şi care pot să conţină între 10 şi 500 bacili pe o picătură; prin nucleosolii (*droplet nuclei*) care rămîn în atmosferă (aprox. 50%) după uscarea picăturilor bacilifere (aprox. 30 min.) şi concentrarea bacililor în nucleul solid al picăturii; prin particulele de praf contaminate, care se formează la sol şi sînt ridicate de curenţii de aer în atmosferă, unde persistă 30—60 min.

Sînt mai periculoase picăturile, nucleosolii și particulele de dimensiuni mici (cu diametru sub 5 microni), care nefiind reținute de „filtrul nazal", pătrund în profunzimea plămînului. Deși prin mecanismul picăturilor bacilifere se produc infecții cu germeni „proaspeți" cu virulență intactă, infecțiilor prin nucleosoli și particule infectante le revine o pondere mai mare în epidemiologia umană, deoarece au o arie mai largă de vehiculare în atmosferă.

Infecția pe cale *digestivă* se întîlnește în mai puțin de 5% din cazuri, în infecțiile cu *M. bovis* transmise prin laptele nefiert provenit de la vaci cu mamite tuberculoase sau prin alte alimente infectate. „Bariera digestivă" fiind mai eficace decît cea respiratorie, realizarea unei infecții enterogene necesită cantități mai mari (de 3 500 ori mai mari) de bacili decît aceea a infecțiilor aerogene.

Alte căi de infecție tbc — cutanată, nazală, amigdaliană, conjunctivală etc. se întîlnesc foarte rar în prezent (între 0,05—0,14%).

3. *Terenul receptiv*. Ca în orice boală și cu deosebire în cele infecto-contagioase, răspîndirea tuberculozei depinde nu numai de caracteristicile surselor și ale căilor de infecție, ci și de existența unui „teren receptiv" pentru infecție al populației din teritoriu. Crearea și menținerea unui asemenea teren receptiv a fost și este influențată de o serie de factori de mediu natural sau economico-social. Din prima categorie sînt de menționat populația micobacteriană însăși, inclusiv m. atipice, care pot să confere organismului o stare de imunitate relativă față de noi infecții și îmbolnăviri, sau dimpotrivă o stare de hipersensibilitate; unele boli transmisibile cu efect imunodepresiv pasager (variola, rujeola, tusea convulsivă ș.a.); unii factori meteorologici, poluarea atmosferei, inclusiv fumatul ș.a.

Mai importanți pe plan comunitar sînt factorii social-economici, îndeosebi unii factori profesionali ca expunerea la prafuri nocive (SiO_2); subalimentația cronică prezentă și în zilele noastre într-o măsură importantă în țările în curs de dezvoltare; locuințele insalubre și supraaglomerate de la periferia marilor metropole și din numeroase zone în aceleași țări în curs de dezvoltare; standardul igienico-cultural și în general standardul de viață scăzut; etilismul cronic cu toate „relele" pe care le aduce după sine; industrializarea accelerată, cu aflux masiv de populație din rural în urban, în situația în care nu se asigură concomitent condiții adecvate de cazare și alimentație; navetismul zilnic și de lungă durată; migrațiile masive de populație în condiții de viață necorespunzătoare; anumite stări de tensiune psihică determinate de factori variați; războaiele și conflictele de toate genurile care cumulează efectele defavorabile ale aproape tuturor celorlalți factori amintiți.

Măsurile de prevenire și combatere a tuberculozei, ca factori dirijați, au și ele un impact considerabil.

Etiopatogenie și patologie generală. Revenind de la optica comunitară epidemiologică la patologia clinică individuală, procesul de infecție și ulterior cel de îmbolnăvire tuberculoasă, odată produse, dau naștere la o serie de modificări de ordin imunologic, morfopatologic și clinic caracteristice și dependente, în fiecare caz, de reactivitatea sau de terenul reactiv individual ereditar și cîștigat, înțeles în prezent în termeni de *reacție imună* mai bine definită decît altădată.

Alergie. Imunitate. O primă modificare determinată de pătrunderea infecției în plămîn o constituie instalarea stării de alergie sau de reactivitate modificată a organismului față de *M. tuberculosis*, respectiv față de produsele sale antigenice. Această nouă reactivitate, evidențiabilă prin testele cutanate pozitive la tuberculină, include pe de o parte o hipersensibilitate de tip întîrziat (tip IV Gell și Coombs), pe de altă parte o stare de imunitate relativă atît față de infecția produsă, cît și față de o nouă infecție.

Modelul experimental al acestei reactivități modificate a fost realizat chiar de Robert Koch, la cobai, în celebrul experiment care îi poartă numele („fenomenul Koch“). În timp ce reacția cobaiului la o primă inoculare de bacili tbc s-a caracterizat printr-o ulcerație locală lentă, dar persistentă, cu adenopatie regională, a doua inoculare la același cobai, după patru săptămîni (deci după instalarea alergiei) s-a manifestat printr-o reacție rapidă, violentă (denotînd o stare de hipersensibilitate), dar cu o evoluție benignă spre cicatrizare, fără adenopatii (denotînd o stare de imunitate).

Relațiile dintre hipersensibilitate și imunitate au fost variat interpretate, unii considerîndu-le ca fenomene diferite (55), alții ca aspecte ale aceluiași fenomen. Pentru prima ipoteză ar pleda substratul biochimic (antigenic) diferit care declanșează cele două aspecte, ca și faptul că ele pot să fie induse în mod separat: hipersensibilitate fără imunitate cu ajutorul lipopolizaharidelor PMKO (Choucroun, 1947) și imunitate fără hipersensibilitate, cu ajutorul unor fracțiuni ribosomale (fracțiunea ARN) (55), sau polizaharidice (Crowle, 1972), ori prin desensibilizarea organismului (cu persistența imunității). S-a reușit de asemenea transferul de hipersensibilitate tuberculinică prin inoculare cu leucocite (limfocite T) din sîngele periferic al unui donator hipersensibilizat.

Cu toate acestea, în organismul uman hipersensibilitatea și imunitatea se produc de regulă în legătură intimă una cu alta, ca două aspecte concomitente și aparent contradictorii ale aceluiași fenomen unitar, determinat de infecții cu bacili „integrali“, conținînd deopotrivă factori sensibilizați și imunogeni. În acest sens pledează faptul că imunitatea (cu distrugerea BK) se instalează odată cu hipersensibilitatea (IDR+) și că prin transfer celular de imunitate se transferă în același timp și hipersensibilitatea (40).

Desensibilizarea cutanată cu persistența imunității (cu teste pozitive MIF și TBL) nu înseamnă de fapt o dispariție a hipersensibilității, aceasta persistînd de regulă la un nivel mai profund (visceral).

Ambele aspecte sînt inițiate de limfocitele T imunocompetente. Deficitele timice ereditare (respectiv deficite ale sistemului limfocitar timodependent) predispun întotdeauna la infecții tbc generalizate cu evoluție gravă. Chiar vaccinarea BCG în astfel de cazuri se soldează cu infecții active, grave (39). Starea de imunodeficit (sau imunodepresie) este asociată de regulă și de o non-reactivitate tuberculinică cutanată. Aceleași efecte se obțin experimental cu ser antilimfocitar și antimonocitar (Lenzini, 1970). Un experiment fortuit în același sens, la om, îl constituie și corticoterapia de durată, aplicată pentru alte afecțiuni, fără acoperire tuberculostatică, soldată cu stări de imunodepresie și reactivare explozivă a unor leziuni latente tuberculoase (Anastasatu, 1981).

Starea de alergie tuberculoasă cu cele două aspecte ale sale, protectiv și hiperreactiv, se instalează după o perioadă „antealergică" de 4—6 săptămîni și joacă un rol esențial în determinarea procesului ulterior de histogeneză a leziunilor tuberculoase și în evoluția anatomo-clinico-radiologică a acestora. Ea este întreținută de suprainfecțiile minimale ulterioare, putînd să sufere diminuări sau intensificări, cu predominență temporară a hipersensibilității sau a imunității, cu repercusiuni asupra tabloului anatomoclinic al bolii. Eclipsări ale hipersensibilității cutanate, însoțite sau nu de eclipsări ale stării de imunitate, cu posibile reactivări ale unor infecții latente, se pot produce în cursul unor boli infecțioase „anergizante" cum sînt rujeola, gripa, tusea convulsivă, uneori în cursul sarcinii sau la vîrste mai înaintate (54). Ele se întîlnesc și în faza avansată a unor tuberculoze grave, cînd organismul pierde capacitatea de reactivitate („anergie negativă").

Extincția alergiei este rară și tardivă, în cazuri de sterilizare completă a organismului de infecția tbc („anergie pozitivă"). Starea de imunitate poate să persiste un timp și după stingerea alergiei (cutanate), ca o „reacție vestigială" (Kagramanov), dar pînă la urmă se stinge și ea, organismul revenind la situația dinainte de primoinfecție.

Imunitatea antituberculoasă, constituită din imunitatea *naturală*, la care se adaugă cea *cîștigată* prin infecție, este o imunitate „de suprainfecție", adică determinată de prezența germenilor vii în organism, și predominant neurotisulară (de tip celular, întîrziat), adică se bazează în primul rînd pe procesele de fagocitoză de la nivelul celulelor fixe mononucleate (macrofage histiocite) activate prin mecanismele limfokinice cunoscute. Există și o imunitate umorală, bazată pe reacții antigen-anticorpi circulanți, dar aceasta nu joacă decît un rol secundar. Spre deosebire de imunitatea absolută din scarlatină, variolă etc., imunitatea în tuberculoză este relativă, în sensul că conferă o protecție față de noi infecții și îmbolnăviri (în raport cu subiecții lipsiți de o asemenea imunitate), dar nu previne instalarea acestora, în condiții de flectare a rezistenței organismului sau de infecție masivă.

Imunitatea artificială conferită de vaccinul BCG are aceleași caractere, dar de o intensitate mai slabă și cu o durată mai redusă în timp. Ea prezintă în schimb avantajul că nu implică un risc de reactivare a germenilor (BCG) endogeni care conferă starea imună. Un grad similar de imunitate antitbc (sau efect „BCG") poate să fie conferit și de infecțiile nespecifice cu micobacterii atipice (prin „imunizare încrucișată").

Mecanismul intim al imunității antitbc de tip celular are la bază același model ca și în alte boli infecțioase: macrofagele alveolare în contact cu M. tuberculosis transmit informația antigenică limfocitelor T, care după transformarea lor blastică, devin limfocite T sensibilizate, imunocompetente, capabile să secrete limfokine sensibilizante, să recunoască antigenul specific (non-self) bacilar și să determine o activare specifică a macrofagelor histiocite. Aceste fenomene corespund cu instalarea hipersensibilității de tip întîrziat și a imunității celulare din cadrul alergiei, discutate mai înainte. Concomitent se petrece și procesul de formare a anticorpilor specifici umorali.

Reacția imunitară nespecifică, primară (Dubos), care se produce la implantarea micobacteriilor tuberculoase în plămîn, ducînd la mobilizarea macrofagelor alveolare şi a leucocitelor şi la intensificarea fagocitozei, respectiv a proceselor enzimatice celulare, proteolitice (creşterea fosfatazei acide, a activităţii dehidrogenazice globale etc.) — reuşeşte în cele mai ~~multe cazuri să domine infecţia. Uneori germenii~~ pătrunşi prin căile aeriene sînt eliminaţi prin mecanismele de epurare mucociliară locale şi nici nu mai ajung să declanşeze aceste reacţii macrofagice.

În caz de infecţie masivă şi stare imună deficitară, reacţia fagocitară primară nu reuşeşte însă să împiedice multiplicarea germenilor. Se constituie în consecinţă procesul histopatogenetic tuberculos, ducînd la formarea leziunilor pulmonare specifice despre care va fi vorba mai departe.

Histopatogeneză. *Morfopatologie**. Histogeneza leziunilor tuberculoase este dependentă de: a) mărimea inoculului micobacterian iniţial (care poate creşte prin penetrări repetate sau prin multiplicare în organism); b) organul în care se dezvoltă infecţia (bogăţia în mezenchim, capacitate de sensibilizare, cavităţi preformate în care se pot acumula exsudate); c) rezistenţa naturală sau dobîndită (prin vaccinare) a organismului; şi d) starea de sensibilizare a organismului (sau a organului lezat) la antigenele micobacteriene, stare care, de obicei, se modifică în cursul infecţiei tuberculoase.

A. *Cînd inoculul micobacterian iniţial este mic,* reacţia organului nesensibilizat conduce la formarea unui nodul primar, prin mobilizarea histiocitelor locale şi a macrofagelor sanguine: nodulul care ia naştere este alcătuit din celulele care au înglobat micobacteriile (histiocite, macrofage), din rare limfocite şi fibrocite (fig. 9.6). Fagocitoza este, de obicei, incompletă, în sensul că, între anumite limite bacteriostaza poate fi însoţită de bacteriocidie, dar aceasta devine rapid insuficientă prin lipsa sistemelor oxidazice din macrofage, care asigură bacteriocidia. Ca urmare, unele micobacterii pot persista timp îndelungat în macrofage sau se pot înmulţi chiar intracelular, distrugînd în cele din urmă celulele. Agentul se comportă ca un parazit intracelular condiţionat.

În condiţiile curente ale prelucrării intracelulare incomplete a micobacteriilor, unele componente biochimice ale acestora induc transformarea epitelioidă a macrofagelor, proces care reflectă, cel puţin în parte, incapacitatea de prelucrare dincolo de anumite componente biochimice. În acelaşi timp, antigenele micobacteriene liberate sensibilizează mezenchimul local, de organ, şi apoi treptat din întregul organism. Sensibilizarea favorizează transformarea epitelioidă a macrofagelor, reflectînd şi creşterea capacităţii de prelucrare enzimatică.

Aceste interrelaţii noi conduc la modificarea structurii nodulului iniţial macrofagic într-unul epitelioid şi limfocitar; cînd, sub influenţa antigenelor, mezenchimul perilezional şi apoi restul organismului s-a sensibilizat, devin posibile reacţii de hipersensibilitate celulară focalizate la nivelul structurilor sensibilizate, inclusiv nodulul epitelioid. În aceste condiţii se produce cazeificarea epitelioidelor şi limfocitelor centronodulare.

Cazeificarea este o reacţie de hipersensibilitate citotoxică mediată limfocitar şi anticorpodependentă (anticorpi citofili, complement, etc.). Determinînd anihilarea forţelor fizice Van der Waals intracelulare, ca-

---

* Alex. Eskenasy

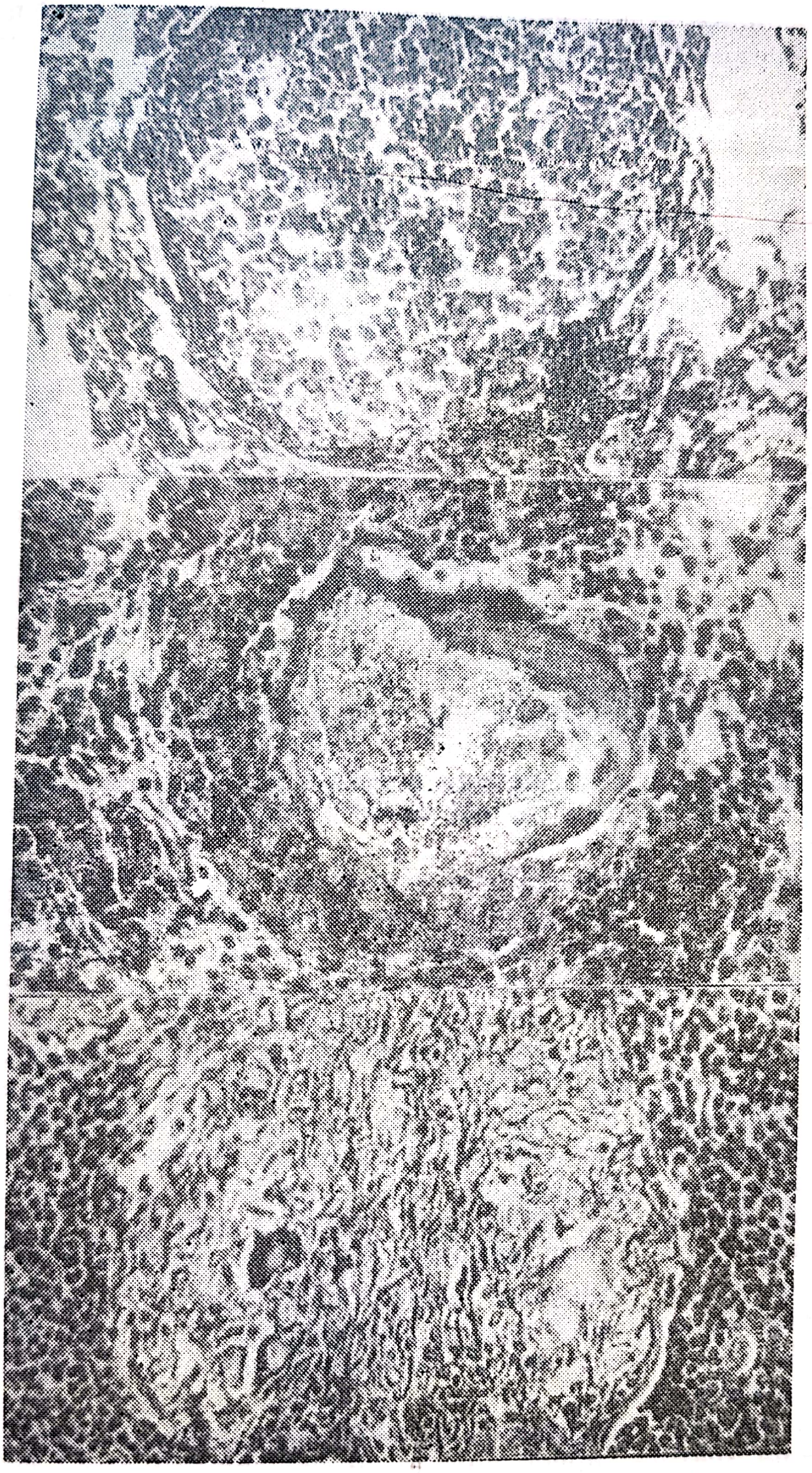


Fig. 9.6. — Leziuni nodulare tuberculoase: sus, nodul epitelioid intralobular; mijloc, nodul epitelioido-limfoid cu cazeificare centrală și calcificare parțială; jos, nodul remaniat terapeutic cu fibroză și hialinoză, numărul celulelor componente a scăzut foarte mult.

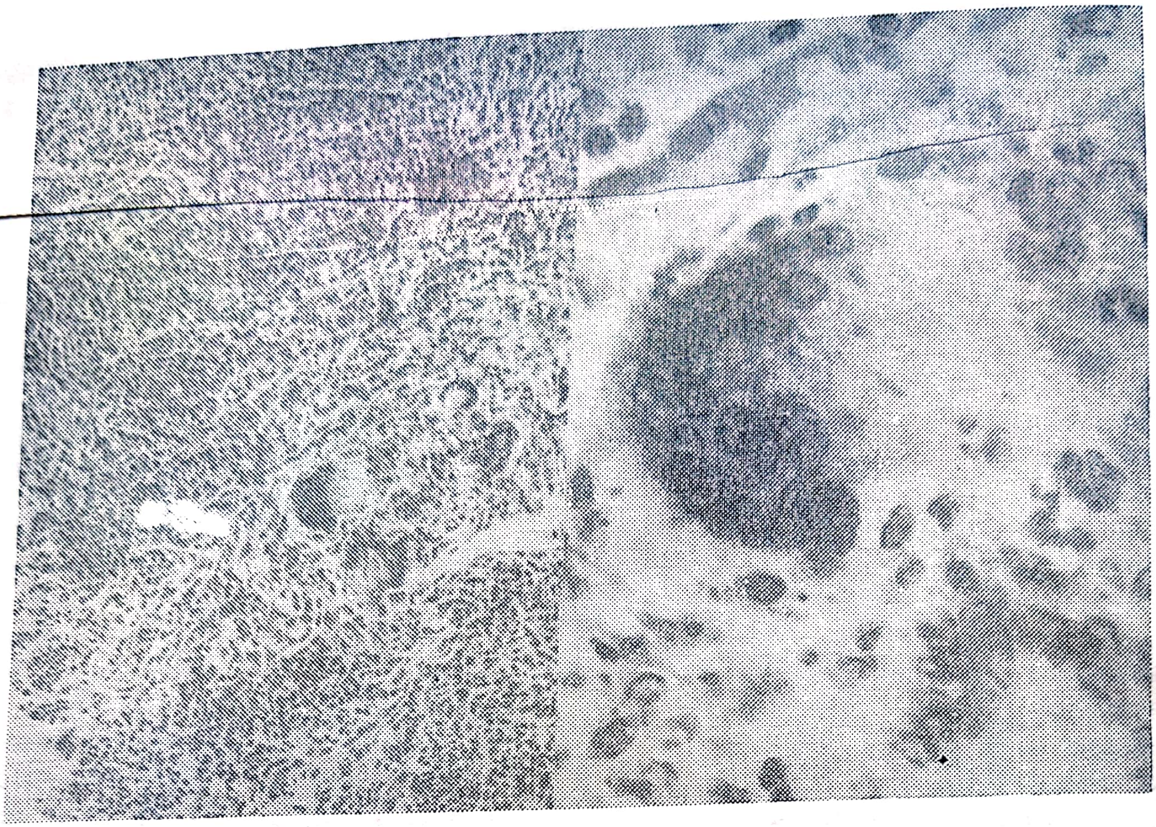


Fig. 9.7. — Țesut de granulație tuberculos limitînd suprafața internă a unei cavități; celulă gigantă de tip Langhans (dreapta).

zeificarea demască lipidele prin desfacerea cenapselor lipidoprotidice celulare, conducînd la liza tuturor organelelor celulare: în aceste condiții, nu se mai observă resturi nucleare (ca în cazul necrobiozei), ci numai pulberi hematoxilinofile. Citoliza cazeifiantă interesează și micobacteriile intracelulare, care sînt distruse în cea mai mare parte.

Cazeificarea nodulului epitelioid realizează tabloul clasic al *foliculului Köster,* secundar dezvoltării hipersensibilității la antigenele micobacteriene, și caracterizat prin prezența în masa epitelioidă-limfocitară a unei zone cazeificate. La limita acesteia se formează adesea reactiv, prin unificarea citoplasmelor macrofagelor, celule gigante cu nuclei multipli periferici (celule Langhans); diferențierea acestora este indusă, de obicei, de prezența unor catene lungi rezultate din acizii micobacterieni (fig. 9.7).

În cursul acestei evoluții și în funcție de organul în care se dezvoltă infecția, nodulii pot conflua sau, dimpotrivă, în funcție de rezistența organismului, pot evolua spre fibroză, care interesează totdeauna și țesutul perinodular.

B. *Cînd inoculul micobacterian inițial este mare* sau cînd, în condiții de rezistență scăzută, micobacteriile se pot înmulți rapid și antigenele difuzate sensibilizează precoce mezenchimul, răspunsul celular inițial este repede înecat de efectele locale ale reacției de hipersensibilitate provocată de antigenele sensibilizante. În aceste condiții, nodulul macrofago-epitelioid este acoperit de un proces exsudativ, fără fibrină, cu un număr mic de granulocite și o mare proporție de macrofage, care traversează concomitent pereții vasculari. Cum durata de viață a granulocitelor este mult mai mică decît cea a macrofagelor, leziunea dobîndeşte rapid un caracter macrofago-epitelioid predominant şi difuz şi suferă cazeificarea; aceasta distruge larg ţesutul în care se dezvoltă răspunsul organismului la infecţie.

Lezarea capilarelor sanguine, în aceste condiţii, induce o reacţie regenerativ-proliferativă a endoteliilor, cu formarea unui ţesut de granulaţie în jurul masei cazeoase. Resorbţia componentelor cazeomului, inclusiv a antigenelor micobacteriene, determină sensibilizarea ţesutului de granulaţie, care devine astfel tuberculos şi capabil să focalizeze noi reacţii de hipersensibilitate celulară, cu cazeificare. În acest mod se dezvoltă un mecanism de auto-întreţinere şi auto-agresiune, care contribuie la prelungirea evoluţiei leziunilor, mecanisme în care persistenţa micobacteriilor joacă rolul primordial, dar lichidarea lor terapeutică întrerupe cercul vicios patogenetic.

C. Aceste două condiţii histogenetice majore acoperă întregul tablou morfopatologic al bolii, iar acţiunile terapeutice intervin predominant în acest cadru. Cum micobacteriile se comportă ca paraziţi intracelulari, penetrabilitatea şi concentrarea tuberculostaticelor în macrofagele care conţin micobacterii reprezintă principala cale de lichidare terapeutică a acestora.

Cu excepţia streptomicinei — dintre tuberculostaticele curente —, care se concentrează extrem de slab în celule şi favorizează formarea extracelulară a fibrilelor de colagen şi implicit, fibroza leziunilor în faza în care acestea sînt bogate în celule procolagenoformatoare, celelalte tuberculostatice se concentrează intracelular în diferite proporţii. În aceste condiţii, ele determină bacteriostaza sau / şi bactericidia directă sau indirectă prin activarea sistemelor enzimatice ale macrofagelor.

D. Leziunile elementare descrise realizează în dinamica lor temporo-spaţială diferitele forme de manifestare morfopatologică ale tuberculozei, primare şi secundare, caracterizate, în esenţă, prin leziuni nodulare, infiltrativ-pneumonice şi cavitare.

Morfopatologia complexului primar tuberculos reflectă în întregime modalităţile descrise mai sus. La nivel pulmonar, unde penetrarea micobacteriilor pe cale aeriană ajunge distal, la nivel lobular, reacţia primară conduce la formarea *afectului primar*, de obicei lobulitic, cu structură predominant cazeifiantă, independent de momentul iniţial. Vehicularea micobacteriilor pe limfaticele perilobulare determină reacţia parietală a acestora *(limfangita tuberculoasă)* şi antrenarea în reacţie a limfoganglionilor locoregionali; aceştia prezintă o reacţie locală macrofagică, nodulară şi cazeifiantă *(limfadenita tuberculoasă primară)*. Evoluţia spre fibroză sau, dimpotrivă, spre extindere şi complicare a complexului primar, depinde în esenţă, de mărimea inoculului intralobular şi de starea de sensibilizare a mezenchimului pulmonar.

Leziunile nodulare stau la baza tabloului morfopatologic al *tuberculozelor miliare* şi *macronodulare*, în care nodulii tuberculoşi descrişi mai sus se acuminează în proporţii variate. Diseminarea se face atît pe cale aeriană cît şi sanguină, de obicei în condiţii de hipersensibilitate. *Formele macronodulare*, cu număr mai mic de noduli, reflectă, de obicei, o rezistenţă mai bună a organismului, spre deosebire de cele *micronodulare*,

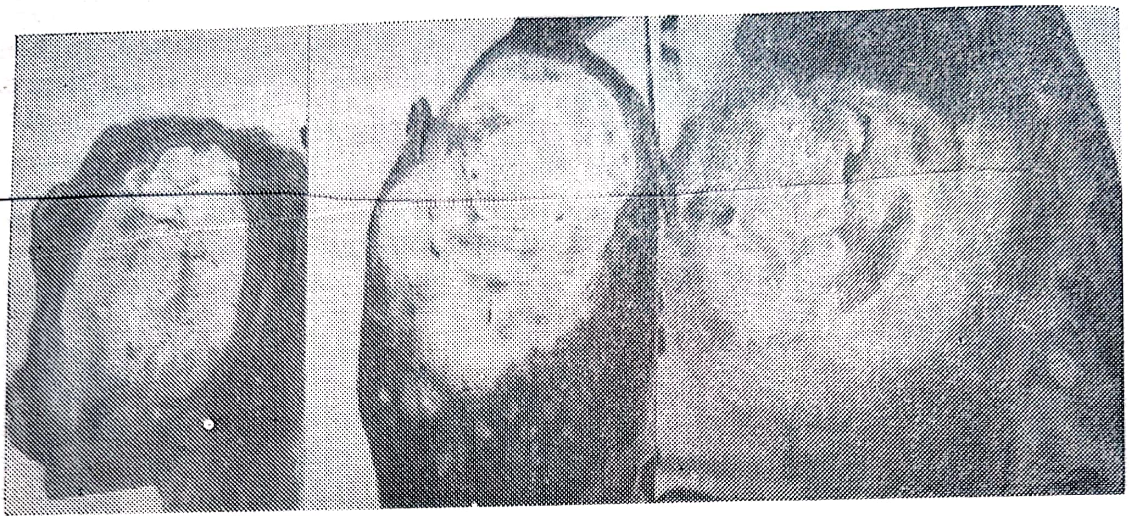


Fig. 9.8. — Tuberculoame, de la stînga la dreapta: cazeom, tuberculom stratificat, tuberculom excavat.

miliare, în care hipersensibilitatea impune larga difuziune a micobacteriilor pe fondul mezenchimal pulmonar sensibilizat.

Leziunile pot ocupa lobuli întregi sau numai părți ale acestora; reacțiile macrofagice alveolare însoțesc, mai ales, formele micronodulare. Cu toată cazeificarea prezentă în aceste condiții, evoluția fibrozantă a leziunilor este frecventă, cu interesarea parenchimului perinodular în proces. Cicatricele pot include uneori mase cazeoase, capabile de *reactivare* în funcție de micobacteriile viabile remanente. Mai des, cicatricele includ bronhiole, cu sau fără persistența relațiilor cu ventilația, ca și limfatice revelate prin acumulările de pigment antracotic. Aceste cicatrice pot sta la baza dezvoltării unor carcinoame prin penetrarea și acumularea de cancerigene la nivelul epiteliilor bronhiolare.

Leziunile infiltrativ-pneumonice reprezintă procese extinse la mai mulți lobuli, uneori segmentar sau chiar lobar. Ele reflectă cuprinderea acestor teritorii sensibilizate în reacțiile de hipersensibilitate. Spațiile aeriene lobulare conțin un exsudat bogat macrofagic și limfocitar, pe un fond hiperemic, cu cazeificare precoce și extinsă, și cu lezarea structurilor scheletale colageno-elastice ale lobulilor. Bogăția acestor leziuni în micobacterii este caracteristică.

Resorbția spontană a acestor procese este rară, două evoluții apărînd posibile. Prima este limitarea procesului cazeifiant, concentrarea lui, și formarea unor tuberculoame limitate fibros (fig. 9.8); se descriu *cazeoame* formate dintr-o singură masă cazeoasă, *tuberculoame conglomerate* formate prin acuminarea mai multor mase cazeoase adiacente și limitate fibros fiecare în parte, și *tuberculoame stratificate*, în care straturile de cazeum alternează cu straturi de fibroză, reflectînd repetarea reacțiilor de hipersensibilitate la nivelul țesutului de granulație care limita fiecare strat de cazeum în parte.

A doua posibilitate evolutivă este eliminarea unei părți a masei cazeoase pe cale aeriană și excavarea procesului pneumonic. Adesea, la periferia ariei lezate se găsesc elemente reactive care diferențiază un țesut de granulație tuberculos delimitant, viitorul perete al cavernei

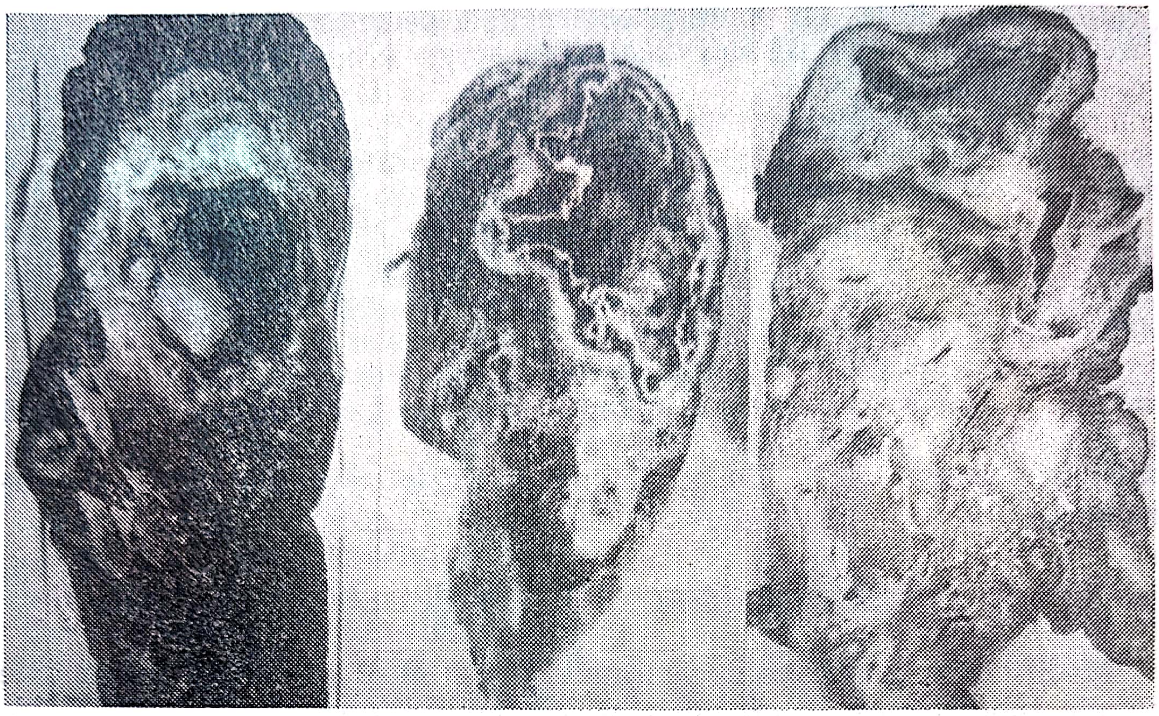


Fig. 9.9. — Caverne tuberculoase de la stînga la dreapta; cavernă recentă cu perete gros format predominant din țesut de granulație tuberculos, cavitatea conține încă mase de cazeum aderente la perete; cavernă modificată terapeutic cu peretele mult subțiat, suprafața internă curățată; caverne multiple, de vîrste diferite și procese peribronșice în cadrul unui plămîn distrus.

tuberculoase. În afara reacției delimitante cavitare, reacțiile pleurale exsudative, bogat limfocitare, sînt frecvente, de obicei, cu leziuni tuberculoase micronodulare de diseminare hematogenă în structura pleurei parietale și viscerale.

Caverna tuberculoasă (fig. 9.9) reprezintă o lipsă de substanță pulmonară delimitată de un perete celulofibros, cu elemente de granulație tuberculoasă în stratul intern. Ea reprezintă termenul final al unei serii de procese exsudativ-pneumonitice amintite anterior, în care excavarea prin eliminarea masei cazeoase a fost urmată de delimitarea ei granulativă, în condițiile unei relative apărări locale. Dimensiunile cavernei sînt variabile, în funcție de mărimea interiorului cazeificat, ramolit și eliminat, mergînd de la mărimi lobulare (*caverne primare,* formate la nivelul afectului primar), pînă la mărimi plurilobulare sau lobare. Ele pot fi unice sau multiple, localizate oriunde în plămîni, dar cu predominanță subapicală și posterioară. Diversele încercări de clasificare cuprind cavernele în diferite stadii anatomice evolutive (recente, progresive, rigide-încapsulate, fibroase).

Peretele cavernei prezintă multă vreme în evoluția sa două straturi distincte: unul *intern,* granulativ, bogat vascularizat, acoperit pe fața liberă de mase cazeoase, și un strat *extern,* predominant fibros, aparent slab vascularizat. Peretele este străbătut de una sau mai multe *bronhii de drenaj,* pe unde continuă să se elimine masele cazeoase ramolite și bacilifere. La nivelul joncțiunii dintre cavernă și bronhia de drenaj, aceasta din urmă prezintă, de cele mai multe ori, leziuni tuberculoase proliferative, adesea cu tendință obstructivă, permițînd evidențierea unor faze de cavernă *deschisă* sau *închisă*. În aceste ultime condiții, continuarea producției de cazeum, ca urmare a cazeificării stratului intern, poate conduce la umplerea cavității *(cavernă umplută, fals plină)*. În cazul în care obstrucția nu este totală și se realizează un mecanism de supapă care lasă aerul să intre dar îl împiedică să iasă, pereții cavernei se destind, dezvoltîndu-se o cavernă *suflată*, cu pereți subțiri. Acțiunea terapeutică conduce uneori la vindecarea totală a leziunilor tuberculoase ale stratului intern, dar există și posibilitatea persistenței parcelare a unor leziuni active, cu toată deterjarea peretelui.

Fibroza tuberculoasă poate îmbrăca orice formă și ocupa orice întindere, în funcție de procesul în cadrul căreia a fost generată. Caracterul acestei fibroze, predominant colagenic, nu provine numai din originea ei posttuberculoasă, dar și din persistența în unele condiții a unor mase cazeoase bacilifere în țesutul fibros.

CICLUL INFECȚIEI TUBERCULOASE

Modificările complexe declanșate de instalarea infecției și a stării de alergie tuberculoasă în organism și îndeosebi „jocul“ dinamic dintre hipersensibilitate și imunitate, modulat și de unele condiții de mediu, creează un fond de reactivitate particulară care influențează evoluția anatomo-clinică a primoinfecției și a consecințelor ei pentru tot restul vieții. Se constituie în acest mod un veritabil *ciclu* al infecției tuberculoase în organism, în mai multe etape, descris prima dată de Ranke (1928), cunoscut și sub numele de teoria sau „schema lui Ranke“, schemă care nu mai este acceptată astăzi ca atare, dar din care a rămas valabilă ideea centrală a ciclului și a etapizării bolii.

După Ranke infecția tuberculoasă se desfășoară (ca și infecția luetică) în trei etape eșalonate din copilărie pînă la vîrsta adultă și pînă la bătrînețe, fiecare etapă caracterizîndu-se prin modificări imuno-alergice și anatomo-clinice proprii.

I. Etapa *primară* începe de regulă la copil prin pătrunderea BK în organism. Se caracterizează printr-o stare de „prealergie“ sau de instalare a alergiei (Alergie I) și prin constituirea complexului primar complet sau incomplet, cu adenopatii hilare, cu evoluție benignă sclerogenă („sklerotisierende Allergie“).

II. *Etapa secundară* sau de generalizare, urmează celei primare (în cazurile care nu s-au vindecat în etapa primară), caracterizîndu-se printr-o stare de hiperergie, cu predominanța hipersensibilității asupra imunității (Allergie II). Leziunile tuberculoase pe acest fond au o tendință netă la exsudație („exsudative Allergie“) și la generalizare pe cale limfohematogenă (granulii, meningite), mai rar bronhogenă (fistule gangliobronșice, bronhopneumonii tbc), cu formare de focare metastatice și în alte organe.

III. Etapa *terțiară survine* — după Ranke — în cazurile care au supraviețuit etapei secundare sau chiar sărind peste această etapă, dar nu în continuitatea ei, ci mai tardiv, la vîrsta adultă („ftiziogenă“), deci după o perioadă de latență de 4—15 ani. Ea se caracterizează prin predominanța imunității relative asupra hipersensibilității (Allergie III), ceea ce duce la tendința de localizare a leziunilor într-un singur organ, cel mai frecvent în plămîn („isolierte Phthise“) și la o evoluție cronică a lor, cu cazeificare, cavernizare și propagare bronhogenă, fără metastaze și fără adenopatii hilare.

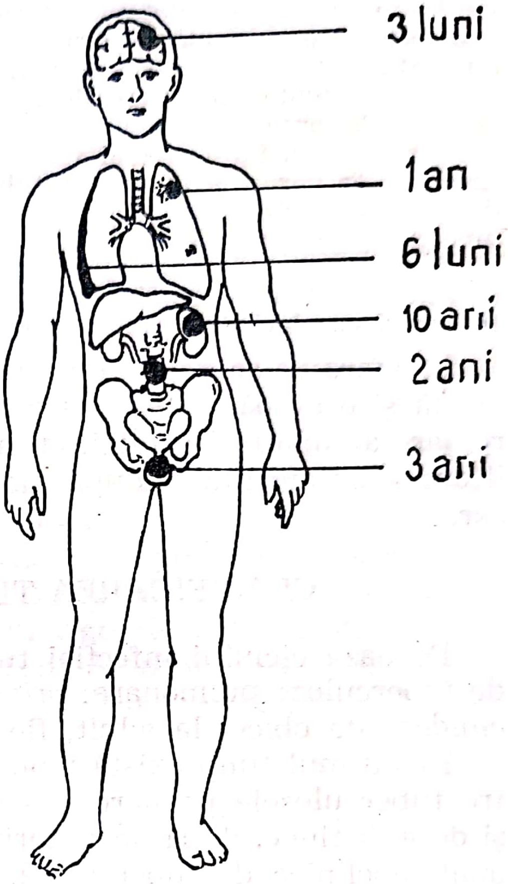


Fig. 9.10. — Intervalul după primoinfecţie la care apar diversele manifestări de organe pulmonare şi extrapulmonare (după Ferlinz, 1974).

Teoriei lui Ranke i s-au adus ulterior obiecţii în sensul că jocul predominanţei hipersensibilităţii sau imunităţii se poate face şi în secvenţa inversă, nu numai în cea descrisă de Ranke; că între etapa I şi II Ranke nu se poate stabili o delimitare clară, „interpenetrările de stadiu" (Dufourt) fiind atît de frecvente încît fac de fapt din cele două etape una singură, numită de unii şi primo-secundară; că această a doua etapă poate chiar să lipsească în cele mai multe cazuri ş.a.

Prin contribuţia şcolii franceze (Ameuille, E. Bernard) şi a celei sovietice de la Harkov (Hmelniţki, Ivanova), s-a ajuns la concepţia unui ciclu simplificat al infecţiei tuberculoase, acceptat şi în prezent de cei mai mulţi autori şi constînd în *două etape* principale:

1. O etapă *primară* corespunzînd în linii mari etapelor primară şi secundară Ranke la un loc, caracterizată prin existenţa unei stări de hipersensibilizare (reacţii perifocale), prin cointeresarea foarte frecventă a sistemului limfatic (adenopatii) şi prin tendinţa la diseminări hematogene (metastaze) pulmonare şi la distanţă. În numeroase cazuri cu evoluţie benignă, etapa primară se limitează la complexul primar, cu sau fără reacţii paraspecifice.

2. O etapă *secundară*, corespunzînd celei terţiare Ranke, care înglobează tuberculoza sau ftizia cronică infiltrativă cavitară a adultului şi care survine mai tardiv, fie pe seama reactivării unor leziuni mai vechi din etapa primară, fie prin suprainfecţii exogene, pe fondul vechilor leziuni „postprimare". Ea se caracterizează printr-o alergie moderată sau hipoergie, cointeresarea mai rară a sistemului limfatic şi extinderea leziunilor prin contiguitate sau prin diseminări localizate bronhogene. Diseminările hematogene nu sînt excluse, dar se limitează de obicei la mica circulaţie.

Concepţia evoluţiei ciclice, în etape, a infecţiei tuberculoase este validată de o largă experienţă clinico-epidemiologică şi ea presupune eşalonarea localizărilor tuberculoase pe un lung interval de timp şi după o anumită secvenţă, începînd de obicei cu cele meningeale, miliare, pleurale şi continuînd cu cele pulmonare, osteoarticulare, urogenitale şi (ca cele mai tardive) renale şi suprarenale (fig. 9.10).

Această concepţie a fost confirmată în mod fortuit şi în cadrul unor inoculări accidentale, quasi experimentale (la om) (cu ocazia unor vaccinări antitifice) cu micobacterii tbc virulente, a căror soartă a putut să fie urmărită pe o perioadă de 25 de ani. S-a constatat cu acest prilej că din cele 102 cazuri de primoinfecție prin inoculare cutanată cu siringi infectate, sub vîrsta de 20 ani, au făcut ulterior (la distanță) o tuberculoză secundară 27 cazuri (26,5%), majoritatea după un interval de latență mai mare de 5 ani, cu leziuni inițiale pulmonare (21 de cazuri) sau în alte organe (6 cazuri). Cea mai precoce (după 2 luni) a fost o localizare osteo-articulară, iar cea mai tardivă (după 15 ani), o localizare pulmonară de tip ftizic. În 26 cazuri s-au produs tuberculoze în continuitate cu leziuni de inoculare (în 9 cazuri pulmonare, în 17 extrapulmonare). În ansamblu cele 53 de cazuri de tuberculoză secundară au prezentat: 15 tuberculoze pulmonare, 2 ganglionare, 13 pleurezii tbc, 6 tuberculoze miliare și meningite, 8 tbc osteoarticulare, 3 tbc urogenitale, 5 tbc ganglionilor periferici, 1 tbc musculară. S-au notat în plus 16 cazuri cu „leziuni pulmonare tranzitorii“ și 17 cazuri cu leziuni calcificate (51).

În afara celor două etape menționate, în concepția sovietică (Ivanova) există și o etapă *terțiară*, dar aceasta survine rar și reprezintă de fapt o reluare a ciclului infecției, cu o nouă „etapă primară“, în cazuri de sterilizare a organismului după prima infecție și de o *reinfectio vera* ulterioară.

CLASIFICAREA TUBERCULOZEI PULMONARE

Pe baza ciclului infecției tuberculoase se disting două categorii mari de tuberculoze pulmonare: *primare*, de regulă la copii și adolescenți și *secundare* de obicei la adult, fiecare cu diverse forme anatomoclinice.

În ultimul timp există tendința de a nu mai face o distincție netă între tuberculozele primare și secundare, distincție adeseori greu de făcut, și de a distinge, după un criteriu general imun, diverse categorii de forme anatomoclinice de tuberculoză. Pe baza parametrilor imuni, aceste multiple forme clinice sînt sistematizate în prezent în:

— *forme reactive* (R) caracterizate prin leziuni circumscrise granulomatoase (cel. epitelioide, limfocite), cu evoluție benignă (negativare rapidă sub chimioterapie), cu răspuns imun celulomediat eficace, cu testul cutanat la PPD pozitiv întîrziat, testul inhibiției leucocitare pozitiv, testele serologice de evidențiere a anticorpilor umorali negative;

— *forme areactive* (A) caracterizate prin leziuni complexe, difuze, extinse, de tip mai puțin specific (macrofage nediferențiate, polinucleare neutrofile, plasmocite, necroze coagulante), cu evoluție progresivă, cu răspuns mai lent la chimioterapie, cu IDR negativ, testul inhibiției negativ, anticorpi circulanți prezenți în titru ridicat;

— *forme intermediare reactive* (IR) apropiate de cele reactive;

— *forme intermediare areactive* (IA) mai apropiate de cele areactive.

Tabloul clinic al fiecăreia din aceste forme este calcat pe tipul de răspuns imun: R-tbc circumscrise, nodulare, regresive; adenopatii monocentrice regresive;

IR-tbc circumscrise nodulare și micronodulare, exsudative; adenopatii monocentrice sau bilaterale, exsudative, serozite tbc;

IA-tbc cavitare cronice pe bază de leziuni nodulare sau micronodulare difuze (fibroze); adenopatii complicate multicentrice (fistule);

A-tbc pseudonodulare diseminate, exsudative, progresive.

Factorii care influențează răspunsul imun modifică și tabloul clinic în sens pozitiv sau negativ (39).

Această nouă concepție răstoarnă punctul de vedere „evoluționist“ clasic, după care principalele forme de tuberculoză, de la cele limitate la cele extinse, ar fi de fapt stadii succesive ale aceleeași boli care începe printr-o leziune minimală, care crește, excavează și diseminează progresiv în timp, pînă cînd ajunge — în cazul că nu sînt tratate în mod eficace — la forme extinse bilaterale (52).

De fapt, trebuie să admitem că în practică se întîlnesc toate aceste forme sau tipuri de tuberculoză pulmonară secundară: cu leziuni delimitate care rămîn limitate; cu leziuni limitate care se dezvoltă treptat, în puseuri succesive de-a lungul mai multor ani, pînă ajung la leziuni extinse și cu leziuni extinse de la început, cu instalare rapidă în cîteva luni de zile sau chiar mai puțin. Acestea din urmă par să aibă în ultima vreme o pondere mai mare decît în trecut, ceea ce explică și noul punct de vedere menționat. Este cert în orice caz, că noțiunea de „leziuni limitate“ nu trebuie confundată cu cea de „leziuni recente“ și nici cea de „leziuni extinse“ cu cea de „leziuni vechi“, cronicizate, și că leziunile recente, ca și cele cronice, pot să fie atît limitate cît și extinse. Vom reveni asupra acestei probleme la capitolul depistării precoce.

Indiferent dacă adoptăm o concepție și o clasificare sau alta, în diagnosticul curent diversele forme anatomo-clinice de tuberculoză trebuie definite și încadrate ca atare într-un sistem unitar și inteligibil pentru toată lumea. Un asemenea sistem, chiar dacă nu ireproșabil, îl reprezintă la ora actuală *clasificația de tip zecimal sau codificarea O.M.S. a tuberculozei,* în a IX-a revizie din 1976, intrată în vigoare și la noi (de la 1 ianuarie 1979), după care tuberculoza respiratorie ocupă trei poziții din Cod: 010, 011 și 012 fiecare cu subdiviziuni la prima zecimală după cum urmează:

010 *Primoinfecția tuberculoasă*
010.0 Complexul primar tbc (cu manifestări radiologice hilare și parenchimatoase în plămîn);
010.1 Pleurezia de primoinfecție tbc;
010.8 Alte forme de primoinfecție tbc progresive (minus eritemul nodos) (017.1).
011 *Tuberculoza pulmonară* (subînțeles secundară)
011.0 Infiltratul pulmonar tbc;
011.1 Tuberculoza pulmonară nodulară;
011.2 Tuberculoza pulmonară cavitară;
011.3 Tuberculoza bronhiilor (tbc bronșică izolată este codificată la 012.2);
011.4 Tuberculoza reticulonodulară (sau fibroza tbc a plămînului);
011.5 Bronsectazia tuberculoasă;
011.6 Tuberculoza ulcero-nodulară (?!) și pneumonică de orice tip;
011.7 Pneumotoraxul tuberculos;
011.8 Alte tuberculoze pulmonare;
011.9 Forme neprecizate.
012 *Alte tuberculoze ale aparatului respirator*
012.0 Pleurezia tuberculoasă (fără pleurezia primară) (010.1);
012.1 Tuberculoza ganglionilor limfatici endotoracici (minus primoinfecția tbc) (de la 010);
012.2 Tbc traheală și bronșică izolată;
012.3 Laringita tbc (și tbc glotei);
012.8 Alte forme (tbc mediastinală, nazală, rinofaringiană, sinuzală).

Tuberculoza miliară figurează la poziția
018 cu următoarele subdiviziuni:
018.0 tbc miliară acută;
018.8 alte forme (poliserozite tbc, tbc diseminative, alte forme miliare etc.);
018.9 forme neprecizate.

Sindroamele posttuberculoase se includ, ca sechele ale tuberculozei, la poziția 137.

Clasificația (codul) O.M.S. este făcută în scopul centralizării statistice a diverselor forme de tuberculoză, pentru uzul dispensarelor (cabinetelor) de tuberculoză, dar și al staționarelor sau altor unități care se ocupă cu tuberculoza.

Utilizînd în linii mari această clasificare, în expunerea în continuare a formelor de tuberculoză, ne vom permite totuși să schimbăm uneori ordinea sau denumirea din Codul O.M.S. și să adăugăm și unele forme care nu figurează în mod expres în Cod.

TUBERCULOZELE PRIMARE SAU DE PRIMOINFECȚIE
(Cod O.M.S. 010)

Se includ în această grupă toate formele anatomoclinice de tuberculoză activă care se produc în legătură directă cu o primoinfecție, deci în cadrul etapei *primare* a ciclului infecției tbc (cu caracteristicile menționate), de regulă la copii și tineri care vin pentru prima dată în contact cu *M. tuberculosis*. Survin la noi cu o incidență de 3—4$^0/_{0000}$ loc. În peste 90$^0/_0$ din cazuri se localizează la nivelul plămînului (aparatului respirator); în rest au alte localizări.

În mod schematic, orice primoinfecție realizată la nivelul plămînului (ca și în alte localizări), după ce a trecut prin procesul histopatogenic amintit, dă naștere unui „șancru de inoculare“ (Parrot, 1876), care evoluează ca o pneumonie cazeoasă lobulară. Din șancru, infecția se propagă pe căile limfatice spre ganglionii regionali (traheobronșici), dînd naștere unei adenopatii sau tuberculoze cazeoase ganglionare (Kuss, 1898), cu sau fără reacții perifocale (fig. 9.11). Șancrul de inoculare, împreună cu adenopatia și cu limfangita de legătură dintre ele formează complexul gangliopulmonar, descris de Ranke (1916) sub numele de complex primar (denumit ulterior „al lui Ranke“). Instalarea complexului primar se face destul de rapid, după un timp de „inoculare morfologică“ de 2—3 săptămîni. Concomitent, în curs de 4—6 săptămîni, se instalează starea de alergie.

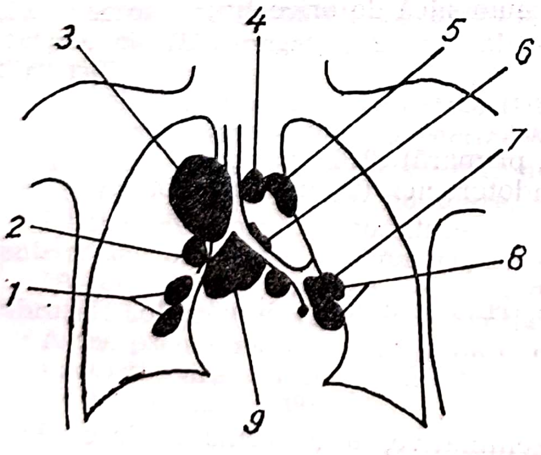


Fig. 9.11. — Topografia adenopatiilor tuberculoase mediastinale (după Enghel).
1 — gg. hilari posteriori dr.; 2 — gg. hilari anteriori dr.; 3 — gg. traheobronșici; 4 — gg. arcului aortic; 5 — gg. canalului Botal; 6 — gg. epibronșici sin.; 7 — gg. hilari ant.; 8 — gg hilari post.; 9 — gg bifurcației.

În numeroase cazuri, șancrul de inoculare nu este evident, fie pentru că este sub limita vizibilității radiologice (sau are localizare bronșică), fie pentru că se localizează direct în ganglioni, determinînd în aprox. 30$^0/_0$ din cazuri adenopatii hilare „fără șancru“ sau „complexe primare incomplete“ (45).

Unii autori susțin că chiar dacă apare și un șancru în parenchim, acesta ar fi secundar adenopatiei, producîndu-se fie prin propagare limfogenă retrogradă (L. Bernard, Revici-Scerbo ș.a.), teorie căzută astăzi în desuetudine, fie prin fistulizare gangliobronșică și propagare bronhogenă (Schwartz, Constantini, Stefko, ș.a.). Există în sfîrșit și concepția de cir-

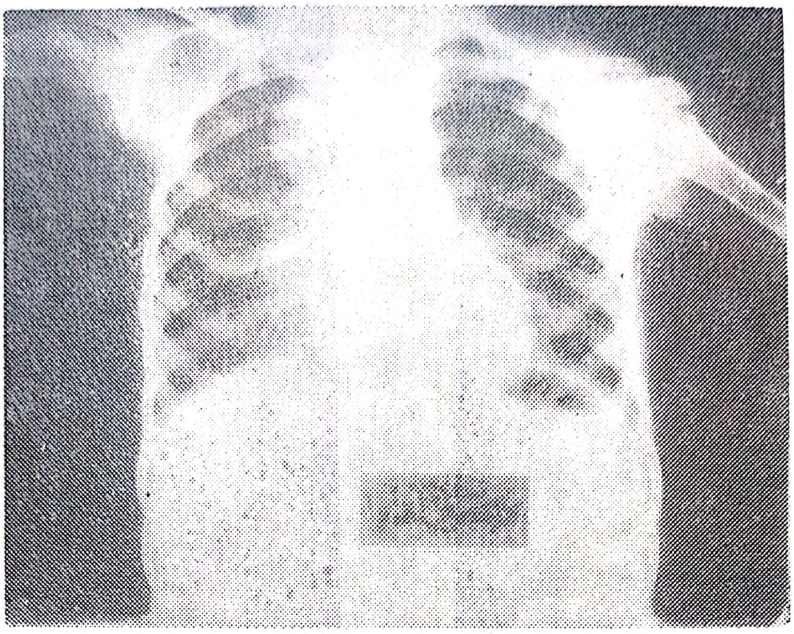


Fig. 9.12. — Adenopatie traheobronșică (paratraheală) de primoinfecție.

culație mai restrînsă după care instalarea complexului primar pulmonar ar fi precedată de o stare de „bacilemie inițială“ (Lebedeva) cu diseminări discrete, ulterior rezorbabile, în toate organele (demonstrată la animale, dar nu și la om).

Primoinfecția ocultă sau latentă (nemanifestă) nu este propriu-zis o formă clinică de boală (de aceea nici nu figurează în clasificația O.M.S.), dar reprezintă forma cea mai frecventă de instalare a unei primoinfecții, care nu poate să fie decelată decît în caz de urmărire sistematică a reacției la tuberculină, cu surprinderea „virajului tuberculinic“. De cele mai multe ori aceste primoinfecții trec neobservate, identificarea lor făcîndu-se doar retrospectiv, pe baza sechelelor complexului primar și a I.D.R. pozitive (fig. 9.12).

La copilul mic 0—3 ani aceste primoinfecții oculte includ un risc mai mare de îmbolnăvire decît la tînărul adult și de aceea, dacă sînt decelate prin conversiunea I.D.R., trebuie supuse unei chimioprofilaxii cu INH și EMB.

Primoinfecția manifestă benignă sau complexul primar tuberculos (cod O.M.S. 010.0) cuprinde cazurile cu un complex mai mult sau mai puțin tipic de primoinfecție și cu evoluție benignă. Șancrul de inoculare, de mărimea 1—2 mm pînă la 2—3 cm diametru („șancre gigante“) se localizează de preferință în segmentele periferice (mai bine ventilate), dorsale, laterale și bazale ale lobilor superiori și inferiori, în vecinătatea pleurei, sau a scizurilor interlobare, ceva mai frecvent în dreapta (peste 50%). În caz de infecții repetate în perioada antealergică, se pot produce șancre multiple, uni- sau bilaterale (R. Debré).

Adenopatiile regionale apar la scurt timp după șancrul de inoculare, au mărimi variate între 1—4 cm sau chiar mai mult („adenopatii pseudotumorale“) și interesează în grup în primul rînd ganglionii hilari (>60%) și ai bifurcației (>30%), mai puțin pe cei traheobronșici sau paratraheali

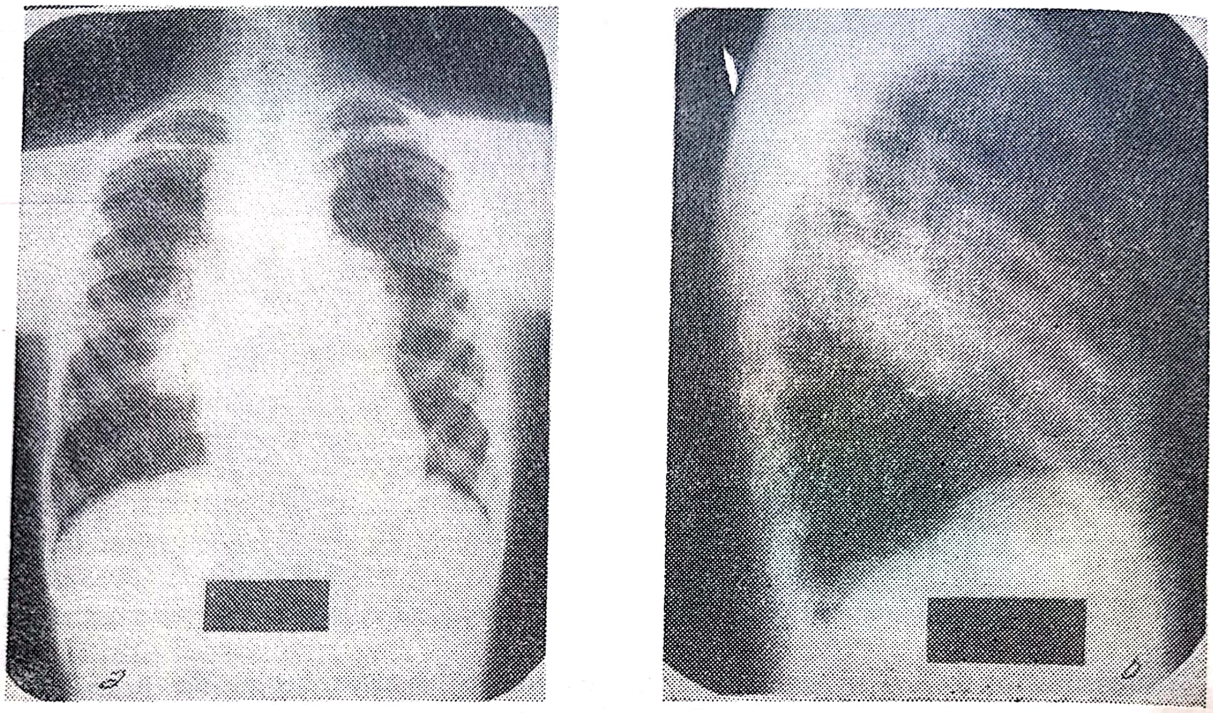


Fig. 9.13. — *a*) Adenopatie tbc. bilaterală, *b*) vedere din profil.

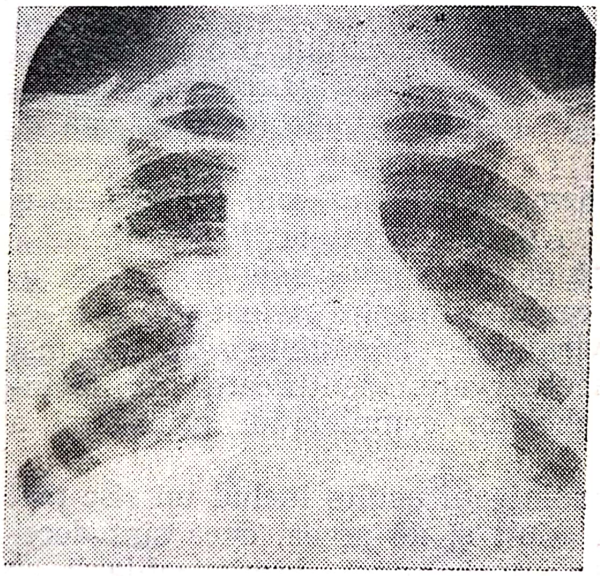


Fig. 9.14. — Complex primar în fază bipolară.

(<10%) și aortici (<5%) (fig. 11). Afectarea ganglionilor bifurcației din partea stîngă, care comunică cu ganglionul paratraheal drept, poate să realizeze adenopatii bilaterale (rare în tuberculoză) (fig. 9.12 și 9.13 a, b).

Tabloul clinic este discret, cu o „febră inițială“ moderată, care nu se repercută asupra stării generale, uneori cu un „sindrom de intoxicație bacilară“, mai rar tuse cu sau fără expectorație. Se percepe o respirație suflantă interscapulo-vertebral și uneori raluri bronșice.

Radiologic în caz de complex primar „în faza bipolară“ (fig. 9.14) șancrul apare ca un nodul bine delimitat sau mai frecvent ca o opacitate difuză, nu prea extinsă, dată de reacția perifocală, cu localizările amintite înainte; adenopatia hilară dă opacități ovalare, unice sau multiple, de obicei unilaterale sau simple „împăstări“ ale umbrei hilare, în care nu se distinge un contur clar ganglionar; limfangita de legătură, nu întot-

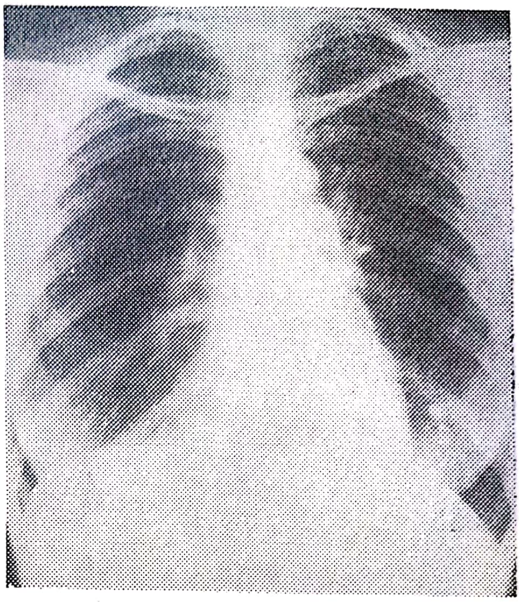


Fig. 9.15. — Complex primar calcificat.

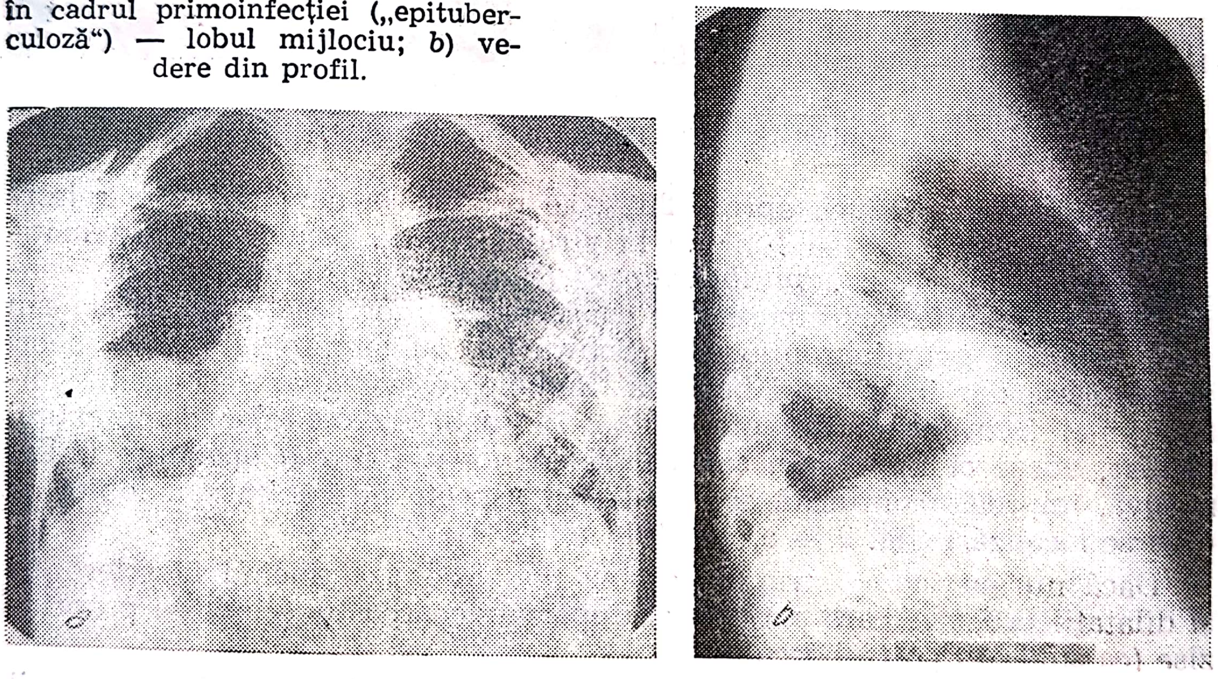


Fig. 9.16. — *a*) Condensare benignă în cadrul primoinfecției („epituberculoză") — lobul mijlociu; *b*) vedere din profil.

deauna evidentă, prezintă un aspect de travee opace între șancru și adenopatie.

Bronhoscopia arată modificări congestiv-infiltrative endobronșice de partea afectată, cu modificări mecanice discrete în peste 50% din cazuri (Ivanov, 1964).

Diagnosticul se bazează pe aspectul radiologic, concomitent cu o I.D.R. net pozitivă la tuberculină; mai rar pe o baciloscopie pozitivă direct, sau la culturi (din conținutul gastric). Existența unei surse de infecție în familie sau anturaj întărește prezumția de tuberculoză.

Evoluția este variabilă, dar în general favorabilă, mai ales sub tratament. Adenopatia se resoarbe și se calcifică mai lent decît șancrul, putînd păstra încapsulați, în stare de latență, germeni capabili de reactivări ulterioare (fig. 9.15). Se produc frecvent diseminări discrete apicale care pot să constituie punctul de plecare al unor tuberculoze secundare.

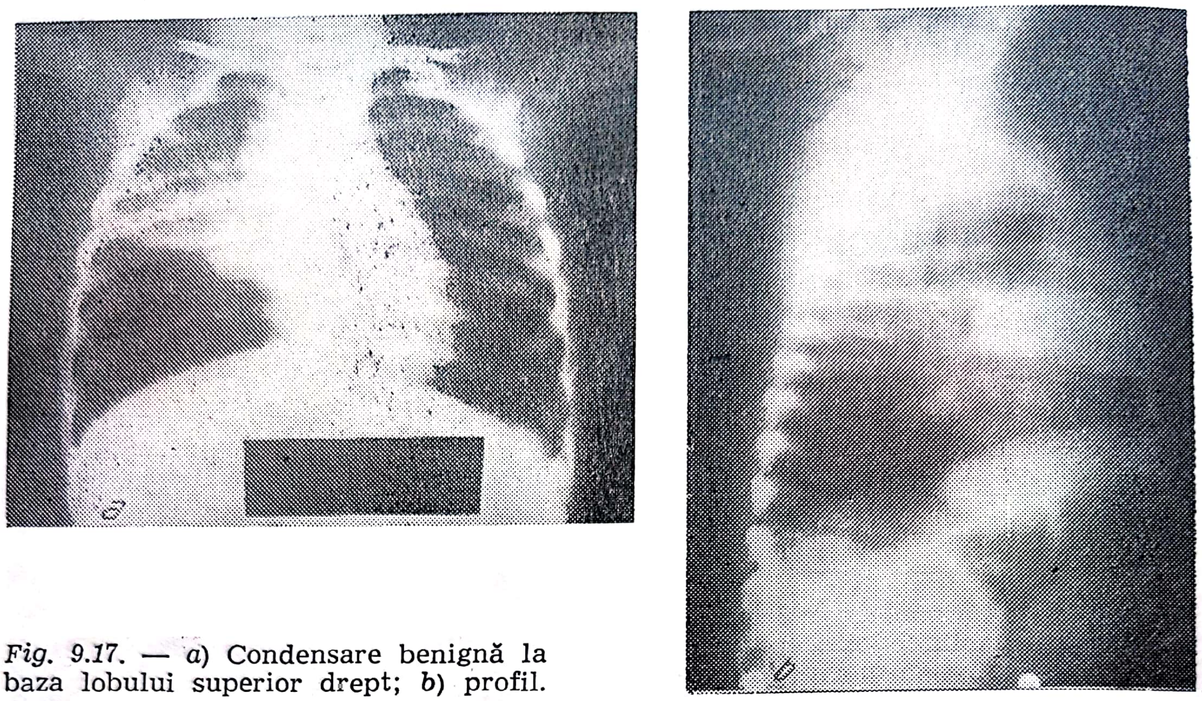


Fig. 9.17. — *a*) Condensare benignă la baza lobului superior drept; *b*) profil.

Focare similare cu potențial de reactivare tardivă se produc și în alte organe.

În numeroase cazuri, aprox. 20%, se produc ca o complicație relativ benignă în primele 3—4 luni de la virajul I.D.R., condensări sistematizate, numite în trecut *„epituberculoze“* (Eliasberg și Neuland, 1925), considerate ca manifestări hiperergice consecutive unor reacții perifocale sau unor aspirații gangliobronhogene (Schwartz), cu simptomatologia uneori zgomotoasă, dar în general benignă. Radiologic, ele apar ca opacități difuze, mai frecvent în dreapta (70%), în jurul elementelor complexului primar, adeseori înglobînd, șancrul și adenopatia într-o opacitate unică, masivă, imprecis conturată sau realizînd aspecte de zonită sau lobită cu diverse localizări (fig. 9.16 a, b și 9.17 a, b).

Dacă nu sînt corect tratate, ele se pot croniciza ducînd la sclerozări și dilatații bronșice care persistă și după vindecarea tuberculozei propriu-zise (ca sindrom posttuberculos).

Se pot produce și alte manifestări cu aceeași semnificație de reacții hiperergice, cum sînt pleureziile, eritemul nodos (2—3%), cherato-conjunctivita flictenulară (1—2%), eriteme polimorfe, sindroame reumatoide (tip Poncet), tumefieri ganglionare etc.

Adenopatiile traheobronșice fără șancru de inoculare sînt destul de frecvente (în jur de 30—40%) și au o evoluție mai prelungită, dar benignă. Pot să ducă totuși la cazeificări și fistulizări gangliobronșice (fig. 9.18) cu complicații asupra cărora vom reveni.

Primoinfecția malignă sau extensiv cazeoasă reprezintă atît o agravare progresivă a unei primoinfecții benigne complicate, cît mai ales forme de la început grave, datorite unor diseminări locale sau la distanță pe un fond de imunodepresie de cauze variate (genetic familiale sau datorate unor condiții de mediu particulare). La tînărul adult se întîlnește în special în situații precare, de război, foamete, migrații în condiții de viață

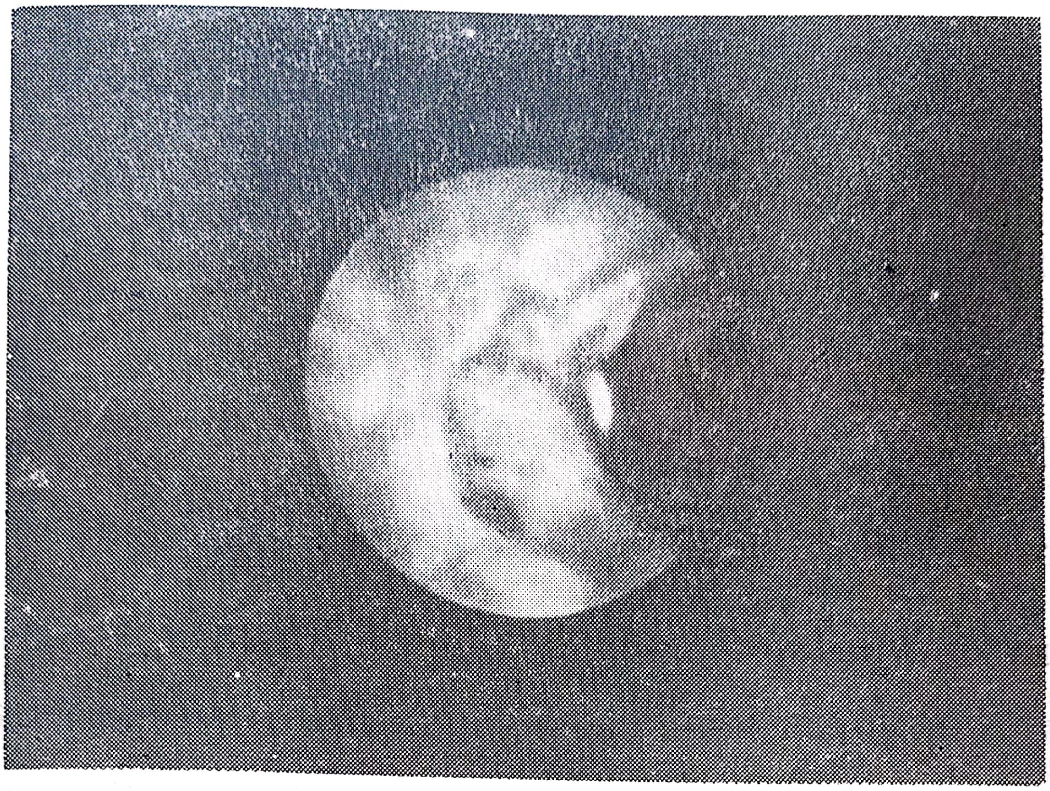


Fig. 9.18. — Fistulă gangliobronșică pe peretele intern al primitivei drepte.

mizere, infecții masive în populații insuficient imunizate (în țările în curs de dezvoltare).

În general ea este astăzi mult mai rară ($0{,}3^0/_{0000}$) decît complexele primare benigne. Se caracterizează prin șancre și adenopatii masive, cu diverse complicații, constînd în apariția de focare pneumonice cazeoase și bronhopneumonice uni- sau bilaterale, cavernizări primare, miliare de diverse tipuri, inclusiv generalizate, meningite tbc, fistule gangliobronșice cu însămînțări aspirative ale parenchimului, atelectazii, sindrom de compresiune gangliobronșică, emfizem obstructiv, traheobronșite tbc hemoragice, alte diseminări la distanță etc.

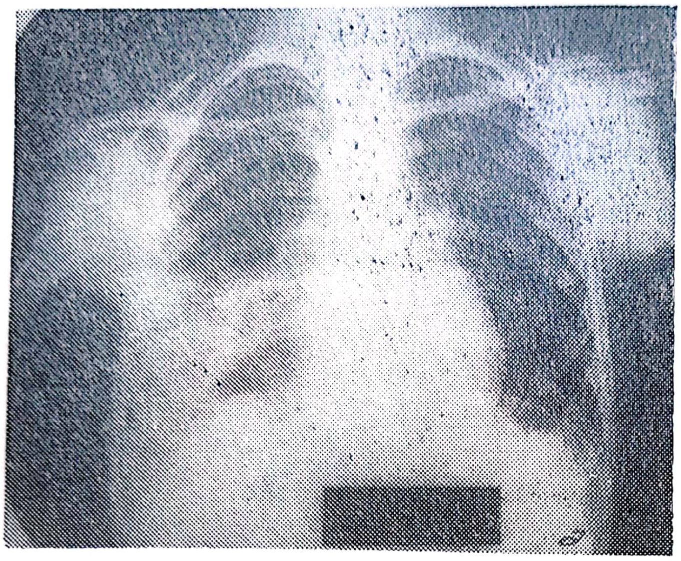
Tabloul clinic, de gravitate variată, include febră neregulată, persistentă, transpirații, pierdere ponderală, tuse și expectorație, tulburări funcționale digestive, hepatice, renale etc. Ele se ameliorează însă destul de rapid sub chimioterapie intensivă antituberculoasă.

Imaginea *radiologică* este încărcată, cu aspecte intricate de opacități diverse corespunzînd leziunilor menționate (fig. 9.19 a, b).

În cele mai multe cazuri se pun în evidență bacili în spută, la examen direct sau culturi.

Diagnosticul este facilitat de baciloscopia pozitivă, dar se poate face și în absența acesteia, pe baza tabloului clinico-radiologic descris. I.D.R. este pozitivă sau intens pozitivă, dar poate prezenta și eclipse prin „anergie negativă".

Prognosticul depinde de precocitatea și eficiența tratamentului, fiind mai rezervat în cazurile cu chimiorezistență la drogurile de bază. În ca-



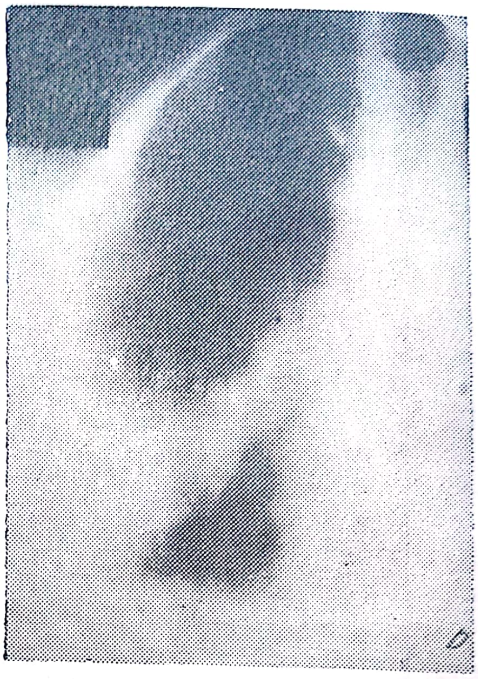


Fig. 9.19. — *a*) Primoinfecţie malignă; *b*) tomografie.

zurile cu meningită tardiv diagnosticată letalitatea este încă ridicată (peste 50% din primii ani de vîrstă).

De obicei lasă sechele mai importante, cu potențial de reactivare ulterior sau cu manifestări diverse de bronşită cronică, bronșiectazie, emfizem bulos distrofic etc., în cadrul unor sindroame posttuberculoase postprimare.

Pleurezia de primoinfecție tbc (cod O.M.S. 010.1). Primoinfecția se poate releva ca primă manifestare, atît la copii, cît mai ales la adolescent și adultul tînăr, printr-o pleurezie exsudativă a marii cavități, cu febră, junghi toracic, transpirații, stare generală alterată. Uneori pleurezia însoțește un complex primar sau o adenopatie primară, ca o manifestare hiperergică la nivel pleural (fig. 9.20 a, b) sau în cadrul unei diseminări pleurale, similare meningitei, dar de mai mică gravitate decît aceasta.

Radiologic apare un aspect comun de opacitate omogenă laterobazală, de intensitate descrescîndă spre parenchim după un traiect corespunzător „liniei lui Damoisau“ (fig. 9.21). Este prezent și sindromul clinic pleuretic. Diagnosticul se bazează în plus pe aspectul lichidului sero-citrin, cu citologie predominant limfocitară, în contextul general tuberculos. Examenul bacteriologic mai rar, puncția biopsie mai frecvent, pot să certifice etiologia. Evoluția și prognosticul sub tratament sînt favorabile. Uneori, după tratamente incomplete, rămîn sechele pleurale care limitează funcția ventilatorie (fig. 9.22).

TUBERCULOZELE MILIARE

(Cod. O.M.S. 018)

Tuberculozele diseminate hematogene de tipul miliarelor acute și cronice, mai rare în prezent (0,2‱) se produc pe un teren imunodeficitar, și în cadrul unor primoinfecții maligne, ca o „generalizare precoce“ (Hübschman) din componentele complexului primar activ. Ele pot să sur-

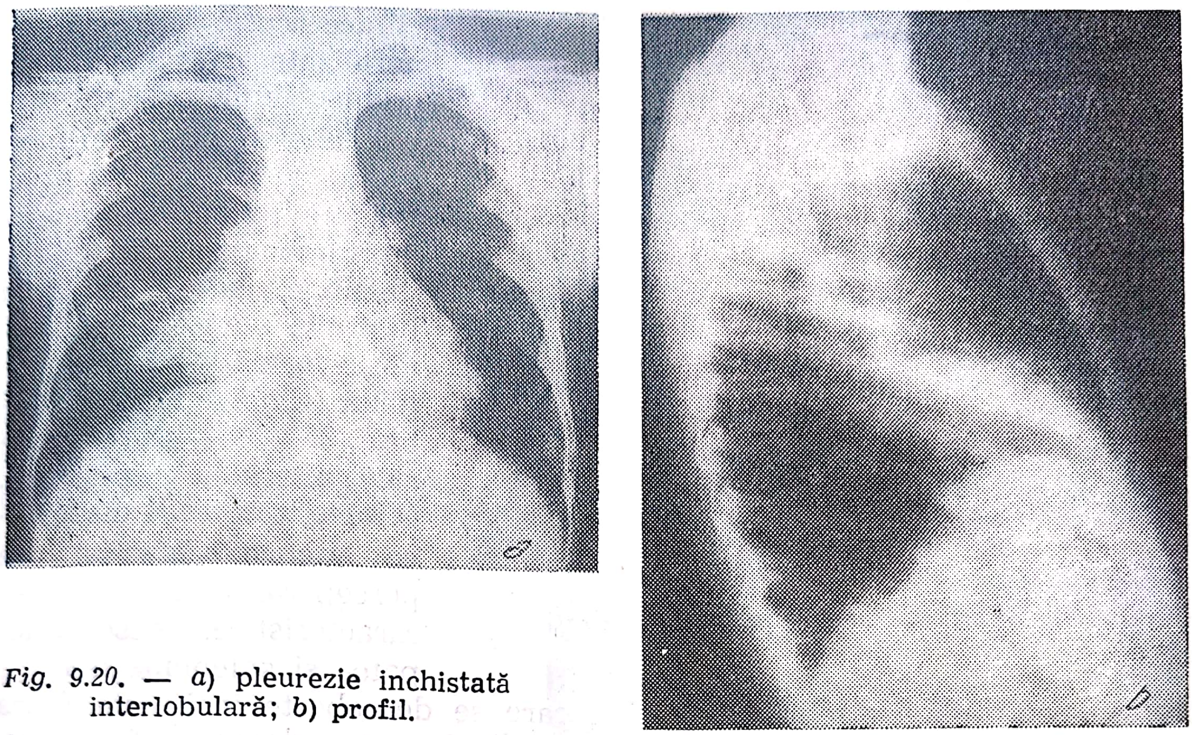
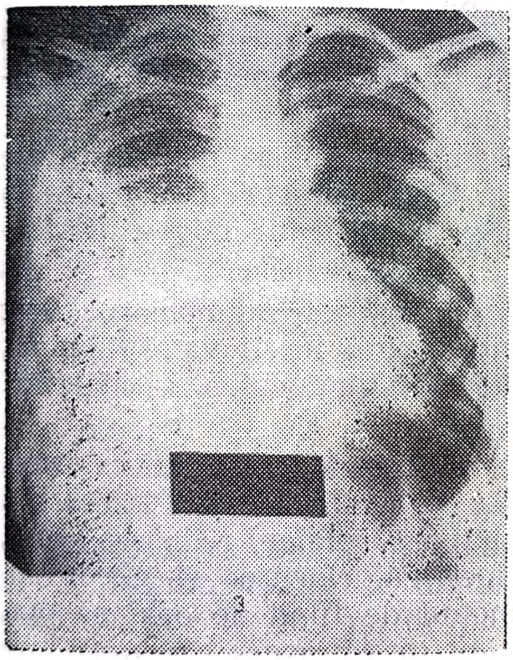


Fig. 9.20. — *a*) pleurezie inchistată interlobulară; *b*) profil.



← *Fig.* 9.21. — Pleurezie serofibrinoasă a marei cavități.

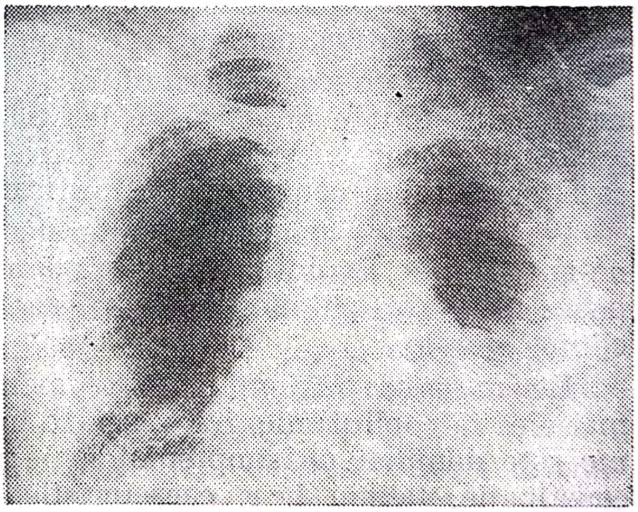


Fig. 9.22. — Pahipleurită masivă după pleurezie stîngă.

vină însă și mai tardiv, după vindecarea complexului primar („generalizare tardivă“), dintr-un focar pulmonar sau extrapulmonar (osos, testicular etc.) incomplet stabilizat, la sfîrșitul etapei primare (etapa secundară Ranke). Diseminările limfohematogene în circulația mică dau naștere la miliare pulmonare, cele din circulația mare pot duce la miliare generalizate.

Anatomopatologic prezintă aspectul deja descris de formațiuni multiple micronodulare, în stadii de evoluție diferite (pneumonic, cazeos, fibrohialin) denotînd puseuri repetate de diseminare. Se întîlnesc forme

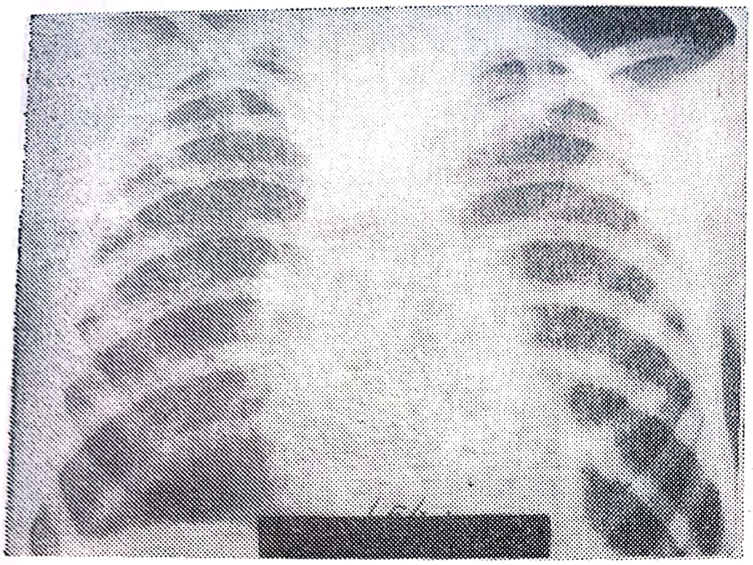


Fig. 9.23. — Tuberculoză miliară.

clinice acute, de obicei generalizate sau subacute și cronice limitate la plămîn.

Tuberculoza miliară acută, cu diseminări generalizate pulmonare și extrapulmonare (ficat, splină, meninge, oase, ganglioni limfatici etc.) prezintă clinic o formă septică sau tifoidă (Empis, 1865) cu febră (38—39°), stare generală alterată, transpirații, cefalee, tulburări dispeptice, neurovegetative. Se percep raluri bronșice necaracteristice. Adeseori hepato- și splenomegalie.

Se confundă cu febra tifoidă de care se deosebește însă prin febra neregulată („dezarticulată"), puls tahicardic în concordanță cu febra (nu bradicardie), limbă roșie (nu saburală), dispnee numai cu cianoză, leucocitoză cu limfopenie și neutrofilie sau monocitoză (nu leucopenie). În același timp lipsesc rozeolele tifice, iar reacția Vidal este negativă. Baciloscopia este pozitivă, dar nu în toate cazurile (60—70%).

Radiologic se constată multiple umbre micronodulare de intensitate medie, diseminate bilateral de la vîrfuri la baze, adeseori inaparente la radioscopie, dar vizibile pe radiografie (fig. 9.23). Unii noduli confluează, constituind conglomerate infiltrative.

Perfuzia este mai puțin alterată (pe scintigrafia pulmonară) decît ne-am aștepta. Evoluția foarte gravă altădată (*exitus* în cîteva săptămîni), poate trece sub chimioterapie în cronicitate, ajungînd chiar la vindecări clinice stabile.

Diseminarea predominantă pe meninge realizează forma *meningitică*, mai ales la copilul mic, frecventă în infecția cu bacili bovini. *Tabloul clinic* este dominat de simptomatologia meningitei: cefalee, redoarea cefei, constipație, tablou l.c.r. caracteristic (pleiocitoză, cloruro- și glicorahia scăzute, albuminorahia crescută). La examenul de fund de ochi se pun în evidență tuberculi coroidieni.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu meningitele cu lichid clar de altă etiologie. Prezența diseminării pulmonare este relevantă pentru tuberculoză. *Evoluția* sub chimiocorticoterapie precoce este favorabilă.

O formă acută mai rar întîlnită este *miliara pulmonară* asfixică sau granulia sufocantă (Graves), caracterizată printr-o diseminare foarte fină și densă (aspect nisipos), cu inundație exsudativă alveolară (voalarea difuză a bazelor), ducînd la insuficiență pulmonară acută pronunțată (dispnee accentuată, cianoză, tahicardie). Fatală altădată în 2—4 săptămîni, astăzi și această formă gravissimă se poate vindeca prin corticoterapie și chimioterapie forte antituberculoasă.

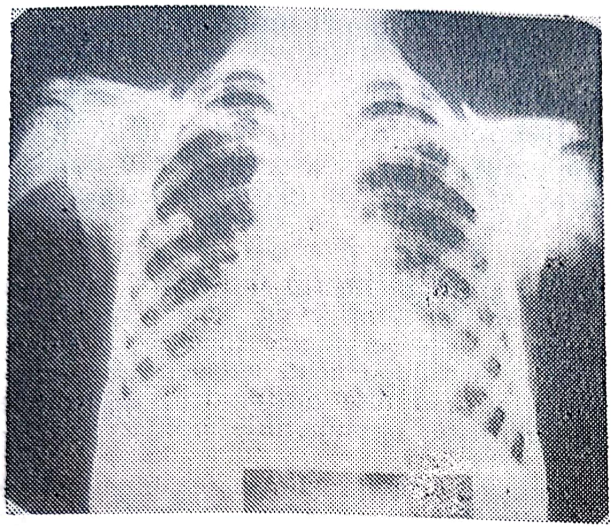


Fig. 9.24. — Tuberculoză miliară și complex primar calcificat.

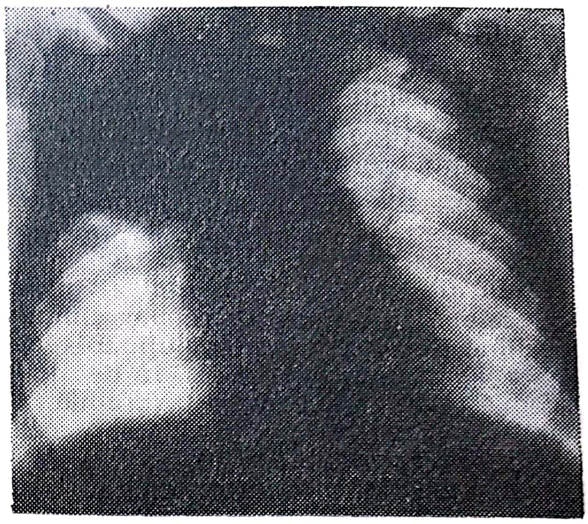


Fig. 9.25

Fig. 9.25. — Pneumonie cazeoasă superioară dreaptă.

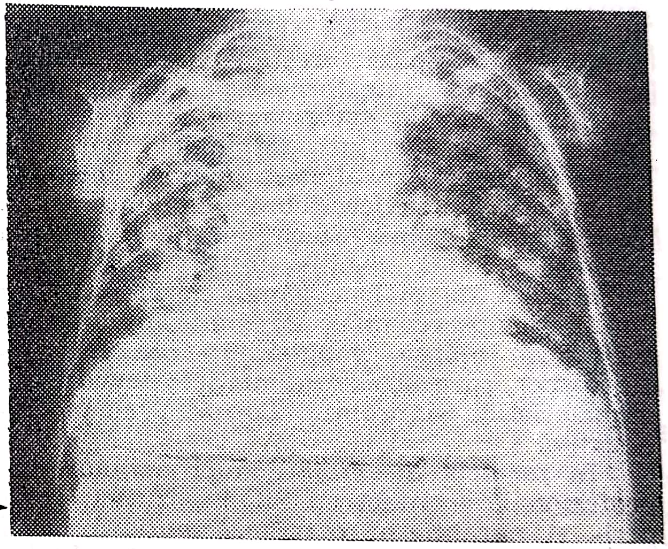


Fig. 9.26. — Bronhopneumonie tuberculoasă.

Tuberculozele miliare subacute și cronice întîlnite mai ales la vîrstnici, se deosebesc de cele acute prin limitarea diseminărilor și estomparea tabloului clinic. Există și forme total afebrile („granulii reci“) cu semne fizice minimale. Baciloscopia este mai frecvent negativă.

Aspectul radiologic se aseamănă cu cel deja descris. Uneori diseminările micronodulare se limitează la 2/3 sau 1/2 din plămîni (granulii discrete) însoțite sau nu de pleurezii (granulie pleurală) mai rar pericardică (Ino T., 1980). În forma de „granulie migratoare“ sînt prinse în puseuri succesive organe, articulații, seroase etc.

Chimioterapia duce la resorbția sau fibrozarea nodulilor, în aproape totalitatea cazurilor (fig. 9.24).

S-a descris pe material necroptic și o formă de *miliară criptică*, cu instalare insidioasă și progresiune asimptomatică, invizibilă nu numai radiologic, dar chiar macroscopic (la necropsie) și diagnosticată doar histopatologic (53). Cele mai multe rămîn deci nediagnosticate *intra vitam*, mai ales la bătrîni.

Pneumonia cazeoasă și bronhopneumonia tuberculoasă sînt forme acute cazeoase de tuberculoză survenind și ele în cadrul primoinfecțiilor maligne sau ulterior de sine stătătoare, devenite în prezent mult mai rare („forme istorice") decît în trecut.

Se caracterizează prin leziuni cazeoase ulcerative masive pneumonice (lobare) (fig. 9.25), sau în focare bronhopneumonice bilaterale (fig. 9.26) cu tablou acut, stare generală alterată, spută intens pozitivă. Ele constituiau în trecut „forme galopante" grave, dar sînt în prezent tratabile și vindecabile prin chimioterapie intensivă.

In diagnosticul diferențial al tuberculozelor primare de *tip infiltrativ,* în afară de cele deja amintite, trebuie eliminate *infiltratele virotice* cu aspect radiologic deslînat, pasager, cu crioaglutinarea hematiilor și teste serologice specifice pozitive; *pneumoniile* pneumococice sau de altă etiologie, cu tablou acut, leucocitoză, baciloscopie negativă, evoluția favorabilă la penicilină sau alte antibiotice; infiltratele labile tip *Löffler,* cu contur șters, eozinofilie marcată; pneumoniile cronice cu opacități stabile, baciloscopie negativă ș.a.

În cazul *adenopatiilor* hilare și traheobronșice trebuie eliminate: hipertrofiile hilare din cursul tusei convulsive; *tumefierile hilare* pasagere în cadrul unor vaccinări BCG (BCG-ite); *hipertrofiile timice,* cu opacități paramediastinale similare adenopatiilor, dar situate din profil, în loja timică; *neurinoamele* sau alte tumori nervoase, cu creștere lentă și localizare posterioară, pe coloana vertebrală; *gușa plonjantă* intratoracică, cu prelungiri spre zona cervicală și deplasări la deglutiție; *tumorile embrionare* homoplastice (chisturi bronhogene, celomice etc.) și heteroplastice (chisturi dermoide), mai voluminoase decît adenopatiile tbc, situate anterior, depășind bilateral umbra mediastinală; *limfogranulomatoza* Hodgkin, cu adenopatii policiclice, febră ondulantă, prurit, limfopenie cu eozinofilie, adenopatii periferice cu celule Sternberg (la biopsie); *sarcoidoza* (boala B.B.S.) cu adenopatii bilaterale, I.D.R. negativ, testul Kveim pozitiv, celule epitelioide gigante fără zone de necroză (la biopsie ganglionară); *tumorile maligne* mediastinale (limfosarcoame, limforeticulosarcoame), cu sindrom de compresiune mediastinală neîntîlnit în tuberculoză, biopsie ganglionară pozitivă; *tumorile benigne* mediastinale (lipoame, fibroame), rare și asimptomatice; *leucozele* cu adenopatii hilare, cu tablou sanguin caracteristic; sindromul *Löffgren* cu adenopatii și eritem nodos, dar cu I.D.R. negativă ș.a.

În *formele diseminate* micronodulare se elimină: *silicoza* gr. II, cu anamneză profesională (contact cu SiO_2) pozitivă; *sarcoidoza* cu diseminări limitate la zonele peri- și parahilare; *carcinoza miliară* la vîrstnici, cu diseminări mai accentuate spre baze și tablou clinic sever; *alveolitele alergice* fibrozante (boala fermierului, a crescătorilor de păsări etc.), cu contact antigenic profesional, teste imunologice pozitive; *plămînul de stază,* în cardiopatii decompensate, cu cord mărit ș.a. Toate aceste boli sînt expuse în detaliu la capitolele respective.

TUBERCULOZELE SECUNDARE

Definiție. Se consideră tuberculoză secundară (sau „de tip ftizic") îmbolnăvirile de tuberculoză care survin pe un teren deja alergizat de o primoinfecție anterioară, la oarecare distanță de aceasta (uneori și în continuitate), în condiții de predominanță a imunității față de hipersensibilitate (dar și invers) și avînd originea în reactivarea unor focare latente postprimare. Extinderea leziunilor se face pe cale bronhogenă, în puseuri succesive cu evoluție cronică, cu tendință de vindecare prin fibrozare (nu prin calcifiere ca în tuberculoza primară).

În ultimul timp, sînt mai frecvente formele care, survenind pe un teren imunodeficitar, îmbracă de la început aspecte extensive, cu evoluție malignă, dacă nu se intervine prin chimioterapie.

Ftiziogeneză. După concepția ftiziogenetică actuală bazată pe o sinteză a concepțiilor anterioare, focarele postprimare din care se produce tuberculoza secundară (sau ftizia) sînt reprezentate de leziunile minime ftiziogene sau de leziunile fibrotice cu sediu apical, în care se includ de fapt mai multe varietăți de leziuni nodulare:

a) nodulii Simon-Abrikosoff, situați apical, de dimensiuni mici (5—15 mm), de consistență fibroasă sau fibrocalcară, datînd din perioada finală a unei primoinfecții din copilărie, rămași ani de zile în stare de latență și reactivați în condiții de scădere a rezistenței organismului;

b) nodulii Puhl și Aschoff, cu localizare mai frecvent subapicală, instalați mai tardiv după o primoinfecție, considerați a fi mai frecvent de origine exogenă, dar avînd și semnificația unor focare endogene „de tip inițial, dar de apariție tardivă" (Moisescu);

c) nodulii sau focarele inițiale Malmross și Hedval, descrise de acești autori ca imagini nodulare apicale, fine, decelabile mai mult tomografic, de intensitate slabă, care apar în continuarea unei primoinfecții la adolescent sau adultul tînăr, evoluînd de obicei în continuitate spre leziuni de tip ftizic.

Toate aceste „leziuni ftiziogene" după o perioadă mai lungă sau mai scurtă de latență sau de „război rece" între germeni și organism, pot să evolueze spre formarea unor leziuni de tip ftizic (infiltrate unice sau multiple cu sau fără excavații) într-o proporție care variază după autori și după tipul de noduli între 10—25%. Nodulii cu cel mai ridicat potențial ftiziogen sînt cei de tip Malmrose-Hedval și de tip Puhl-Aschoff. Frecvența acestora este însă mai mică decît a nodulilor de tip Simon-Abrikosoff.

Decelarea la timp a acestor leziuni nodulare („semințele ftiziei") dă posibilitatea ca prin chimioprofilactizarea lor cu INH să se prevină apariția ftiziei în cvasitotalitatea cazurilor.

În practică acest lucru nu este posibil, deoarece prezența nodulilor ftiziogeni nu se manifestă prin nici un semn clinic, iar depistarea lor prin examene sistematice radiotomografice este greu realizabilă. Așa se explică faptul că în numeroase cazuri, în momente de imunodepresie, nodulii ftiziogeni se reactivează dînd nu numai leziuni unice localizate, ci și diseminări pulmonare cu constituirea de leziuni infiltrative multiloculare, excavate sau nu, bilateral.

În afară de concepția ftiziogenezei apicale, valabilă pentru majoritatea cazurilor de tuberculoză pulmonară secundară, se admite că într-o proporție mai mică de cazuri, ftizia se poate instala și prin alte mecanisme, de ex. plecînd de la o adenopatie cazeoasă, prin perforație gangliobronșică și aspirația conținutului cazeos în segmentul pulmonar (equisectorial) respectiv (Schwartz). Se descriu de asemenea cazuri cu punct de plecare într-un focar endobronșic, sau în nodulii miliari ai unei granulii „vindecate" sau în focare limfatice etc.

Rolul suprainfecțiilor. În general, se admite că reactivarea ftizică, secundară este de origine *endogenă*, dar rolul suprainfecțiilor *exogene* nu trebuie nici el subestimat. Pledează în acest sens supramorbiditatea alergicilor contacți la o sursă baciliferă în raport cu cei necontacți; constatarea în leziunile secundare a unor bacili chimiorezistenți de proveniență exogenă (în perioada cînd ei nu puteau să fi fost de origine endogenă); îmbolnăvirile secundare cu același tip fagic de bacili ca și cel al sursei de infecție exogenă (Raleigh) etc.

Suprainfecțiile intervin atît ca factor cauzal determinant al îmbolnăvirii, cît și, mai frecvent, ca factor declanșator (prin hipersensibilizare) al reactivării leziunilor latente ftiziogene (Brun, Viallier ş.a.). Mecanismul intim al reactivării endogene de tip ftizic constă foarte probabil în carenţe nutritive şi imune locale, de natură să determine deranjarea „echilibrului dinamic tisular“ care menţine structura fibroasă a leziunilor. Instalarea unei stări de hipersensibilitate locală duce la dezintegrarea fibrilei colagene; enzimele atacă constituenţii polizaharidici şi proteici ai ţesutului respectiv. În condiţii de traume psihice se adaugă şi acţiunea antifibroblastică a hipersecreţiei de cortizon. Toate duc pînă la urmă la redeşteptarea bacililor „dormanţi“ şi la reviviscenţa leziunilor ftiziogene respective (Dubos).

Rolul factorilor de mediu în procesul de ftiziogeneză este incontestabil, ei fiind aceea care acţionează în mod defavorabil asupra mecanismelor imune, ducînd la scăderea rezistenţei organismului faţă de infecţia endogenă şi exogenă sau la starea de imunodepresie care face posibilă declanşarea îmbolnăvirii. Se atribuie o importanţă mai mare în această privinţă diverselor stresuri psihice, carenţelor alimentare cronice (proteice, vitaminice), epuizării fizice, ca şi altor factori amintiţi la cap. de Etiopatogenie.

Formele clinice de tuberculoză secundară. Formele clinice de ftizie a adultului sînt o rezultantă a modificărilor morfo- şi fiziopatologice care se produc în organismul alergic, în condiţii de multplicare masivă şi de acţiune distructivă tisulară a microorganismelor *(M. tuberculosis)* şi de reacţie imună a macroorganismului, în funcţie de jocul celor două componente (imunitate şi hipersensibilitate) ale stării de alergie. La acestea se adaugă în prezent şi influenţa chimioterapiei, în primul rînd asupra microorganismului, dar şi asupra macroorganismului, respectiv asupra capacităţii imune a acestuia.

Predominarea forţelor de apărare ale macroorgonismului, ajutate de acţiunea bactericidă a chimioterapicelor, duce la forme limitate de tuberculoză, cu resorbţia sau cu fibrozarea leziunilor; flectarea capacităţii de apărare, cu predominanţa multiplicării şi acţiunii distructive a bacililor (microorganismului), mai ales înainte de aplicarea chimioterapiei, sau în caz de ineficienţă a acesteia, duce la forme cavitare extinse sau diseminative în focare multiple bronhopneumonice, cu evoluţie progresivă, mai ales dacă chimioterapia rămîne în continuare ineficace.

TUBERCULOZA PULMONARĂ NODULARĂ
(cod O.M.S. 001.1)

Se caracterizează prin prezenţa unor leziuni nodulare de mici dimensiuni (sub 1 cm diam.) situate apical şi subapical, provenind din reactivarea *in situ* a nodulilor ftiziogeni amintiţi mai înainte. Are o incidenţă de $3{,}8^{0}/_{0000}$ sau $7{,}7^{0}/_{0}$ din cazurile noi de tuberculoză (1979).

Tabloul clinic este de obicei absent sau foarte discret. Aspectele radiologice sînt în linii mari cele deja descrise. Nodulii sînt însă mai puţin bine delimitaţi, de intensitate mai slabă, cu modificări în timp (conglomerări, microulceraţii, apariţia de noi noduli etc.) (fig. 9.27, a, b).

Semnul cel mai cert de activitate îl constituie punerea în evidenţă a bK, de obicei în culturi, în expectoraţie sau în aspiratul bronşic. Cum rezultatul culturilor vine tardiv şi uneori numai după examene repetate,

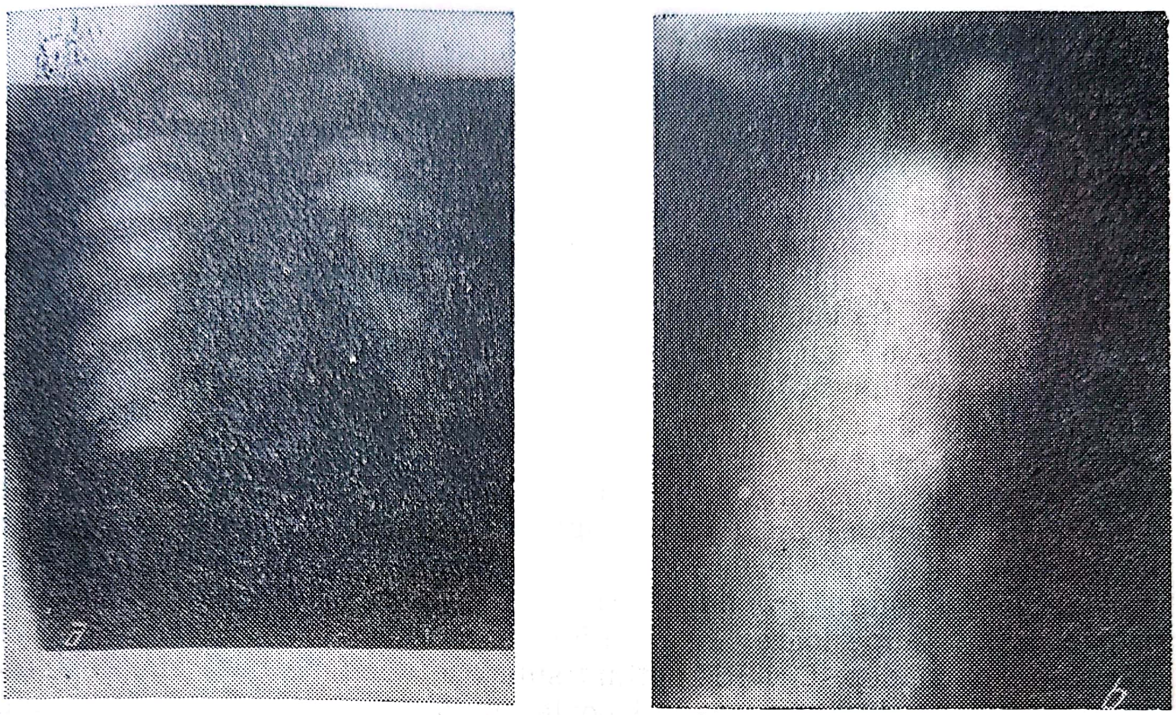


Fig. 9.27. — *a*) Tuberculoză pulmonară nodulară apicală; *b*) tomografie.

diagnosticul corect și încadrarea acestor bolnavi drept „cazuri noi de tuberculoză“, cu toate consecințele pe care le implică această etichetă, pretează la multe discuții. Pînă la urmă trebuie ținut seama de examenul bacteriologic, ca și de tendința de evoluție radiologică a leziunilor. Testele serologice, în special punerea în evidență a anticorpilor fluorescenți, înclină balanța în contextul general, sugerînd o tuberculoză activă. Multe dintre cazurile suspecte de tuberculoză nodulară se dovedesc a fi de fapt „purtători sănătoși de modificări radiologice“ (Gesunde Befundträger) care, nefiind forme active, nu necesită decît o observație periodică, eventual chimioprofilaxie (50).

TUBERCULOZA INFILTRATIVĂ
(sau „infiltratul tuberculos“ Cod. O.M.S. 011.0)

Reprezintă 17,6% din cazurile noi de tuberculoză (1979), cu o incidență de 8,6‱. Ea include diverse tipuri de infiltrate de aspect și extindere variată, dar care nu au ajuns încă la stadiul de excavare. Pot să coexiste și leziuni mixte infiltrative și cavitare, dar acestea se încadrează de obicei în tuberculoza cavitară.

Tabloul clinic. Debutul clinic poate să preceadă sau să urmeze pe cel radiologic, îmbrăcînd tablouri variate.

În majoritatea cazurilor (55—60%), debutul este *insidios*, asimptomatic, mai ales în caz de leziuni limitate *(phtisis inappercaepta)* și descoperirea bolii se face prin examen rx întîmplător. Mulți bolnavi prezintă totuși o microsimptomatologie trecută de obicei cu vederea, constînd în subfebrilități persistente (37°2—37°3), stări de astenie, inapetență, pierderi ponderale, dureri vagi toracice, tuse cu sau fără expectorație discretă, insomnie, excitabilitate crescută, fatigabilitate intelectuală etc. Luate separat, nici unul din aceste simptome nu este revelator, dar, dacă survin mai multe la un loc, ele pot să atragă atenția asupra unei ftizii incipiente și justifică un examen mai atent. Uneori primele simptome sînt din sfera extrarespiratorie (digestive, cardiace, nervoase etc.), sub aspectul așa-ziselor „măști ale tuberculozei", care derutează diagnosticul.

Debutul *brusc,* întîlnit în 30—40% cazuri, poate să realizeze și el tablouri diferite. Se cunoaște debutul *pleuretic,* care începe printr-o pleurezie serofibrinoasă, cu febră, junghi etc., după resorbția căreia evoluează în continuare leziuni în parenchim. În debutul *pneumonic* există un episod febril inițial, confundat cu o pneumonie nespecifică sau virală („debut pseudogripal"), care se prelungește însă săptămîni de zile, ducînd la semne certe de tuberculoză (bK în spută). Un debut acut caracteristic este și cel *hemoptoic,* printr-o hemoptizie „din senin", de cele mai multe ori revelatoare a unor leziuni nu prea avansate. În ultimul timp este tot mai frecvent debutul *bronhopneumonic,* cu focare diseminative multiple situate în 2/3 superioare ale plămînilor (așa-zise „forme rapide", care apar între două depistări RF nefiind suprinse decît pe baza simptomatologiei într-un stadiu avansat, deși boala nu este mai veche de cîteva luni, uneori săptămîni de zile). Sînt numite și „forme areactive", pentru a sublinia rolul pe care îl joacă în apariția lor carențele de ordin imun.

Examenul fizic în tuberculoza infiltrativă incipientă (limitată) nu aduce semne confidente. Bolnavii au o mină obosită, un torace cu mișcări respiratorii eventual întîrziate (de partea afectată), dar pot să arate și absolut normal. În regiunea bolnavă se pot pune în evidență dureri musculare reflectate. În infiltratele mai extinse se găsesc zone de submatitate la vîrfuri, îngustarea spațiului lui Krönig. Respirația apare ușor diminuată, cu raluri subcrepitante sau bronșitice în „zona de alarmă" Chauvet sau în cele care corespund localizării predilecte a infiltratelor (supraspinos, subclavicular, uneori axilar).

În baza examenului fizic nu se poate însă nici să se pună nici să se elimine diagnosticul de infiltrat tuberculos.

Examenul radiologic joacă în schimb un rol primordial, deși nu hotărîtor, în diagnostic, infiltratele tuberculoase avînd aspecte rx destul de caracteristice. Se descriu în mod clasic:

a) infiltratul *nodular* format din conglomerarea mai multor noduli reactivi;

b) infiltratul *rotund* (tip Assmann) (fig. 9.28) cu aspect de opacitate rotundă, ovalară, cu diam. 2—3 cm, de intensitate subcostală, cu marginile estompate (în pată de ulei) situată de obicei în „zonele vulnerabile" (Medlar) ale plămînului, adică în segmentele apicodorsale ale lobilor superiori, apical-inferior (Fowler) și extern-mediu; considerat altădată ca „infiltrat precoce" tipic (confundat adeseori cu tuberculomul) el este astăzi mai rar întîlnit;

c) infiltratul de tip *nebulos* sau nodular difuz, mai frecvent decît cele precedente, prezintă aspecte nodulare dispersate pe un fond difuz, ca fotografia unei nebuloase astrale (Dufourt), cu localizare predilectă „subclaviculară", în segmentul dorsal și axilar superior (fig. 9.29).

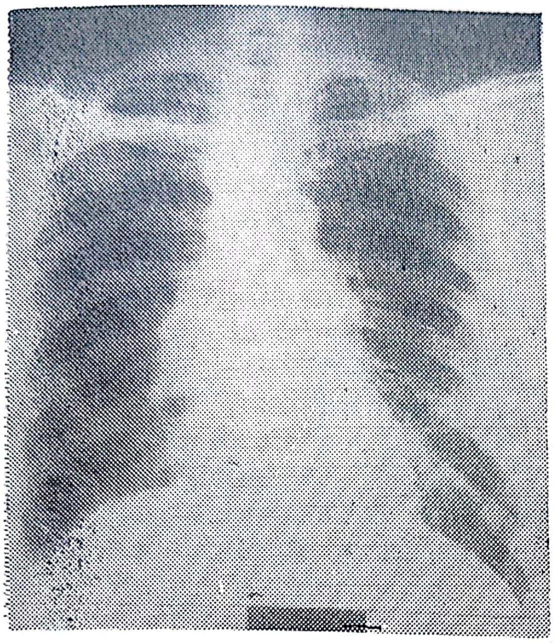


Fig. 9.28. — Tuberculoză infiltrativă — infiltrat rotund Assmann.

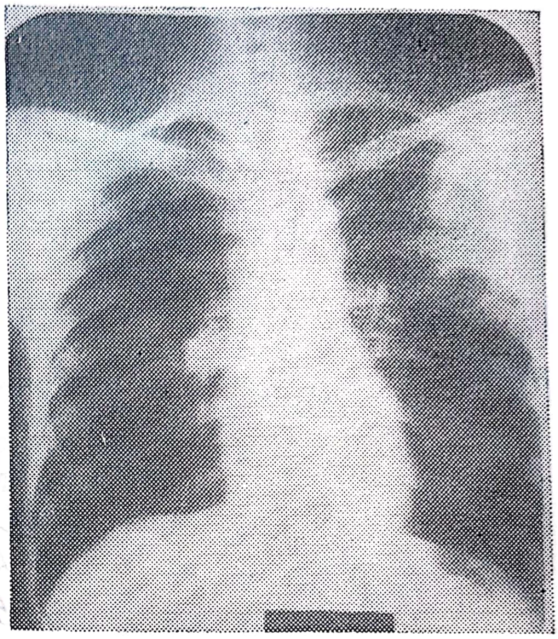


Fig. 9.29. — Infiltrat „în nebuloasă".

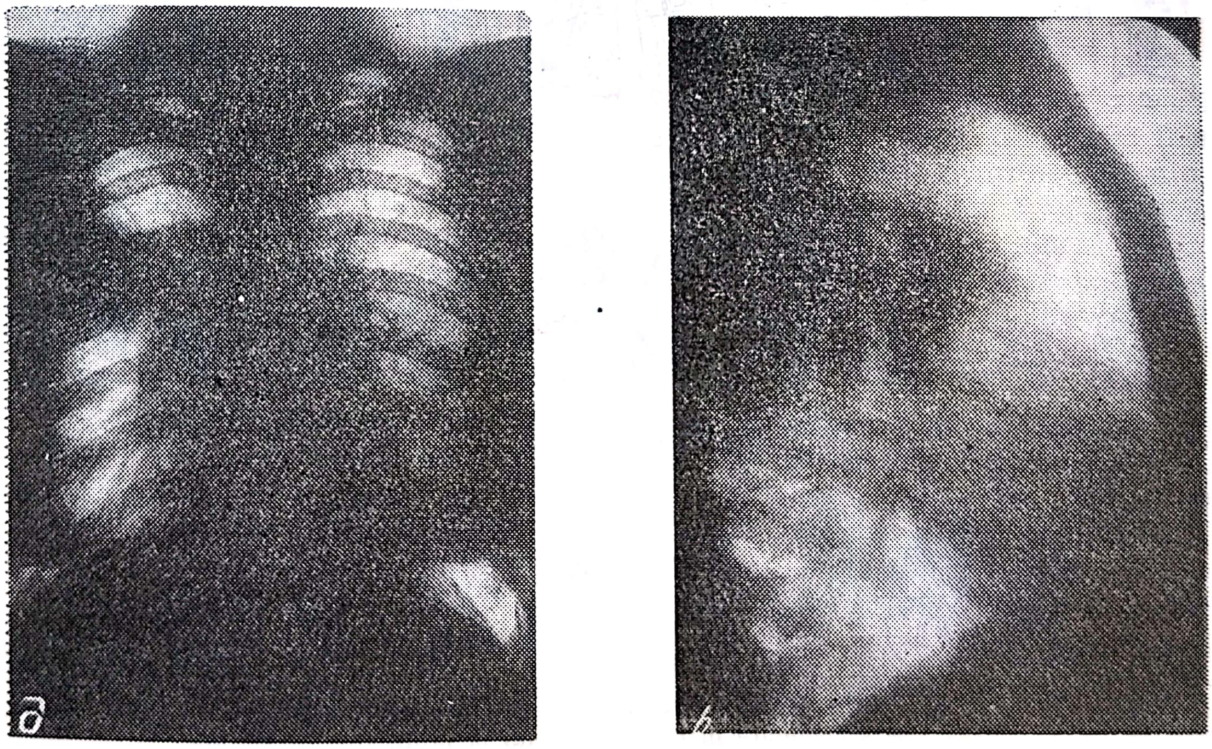


Fig. 9.30. — *a*) Infiltrat pneumonic — segmentar; *b*) profil.

d) infiltratul *pneumonic segmentar* (fig. 9.30 a, b) realizează aspecte de zonită sau segmentită destul de caracteristice, în funcție de segment, (fig. 9.31 A, B) putînd să cuprindă și mai multe segmente sau chiar un lob în întregime (lobita tbc).

e) infiltratele în *focare multiple*, bronhopneumonice, dispersate bilateral, mai frecvente în prezent decît infiltratele uniloculare, au aspect de

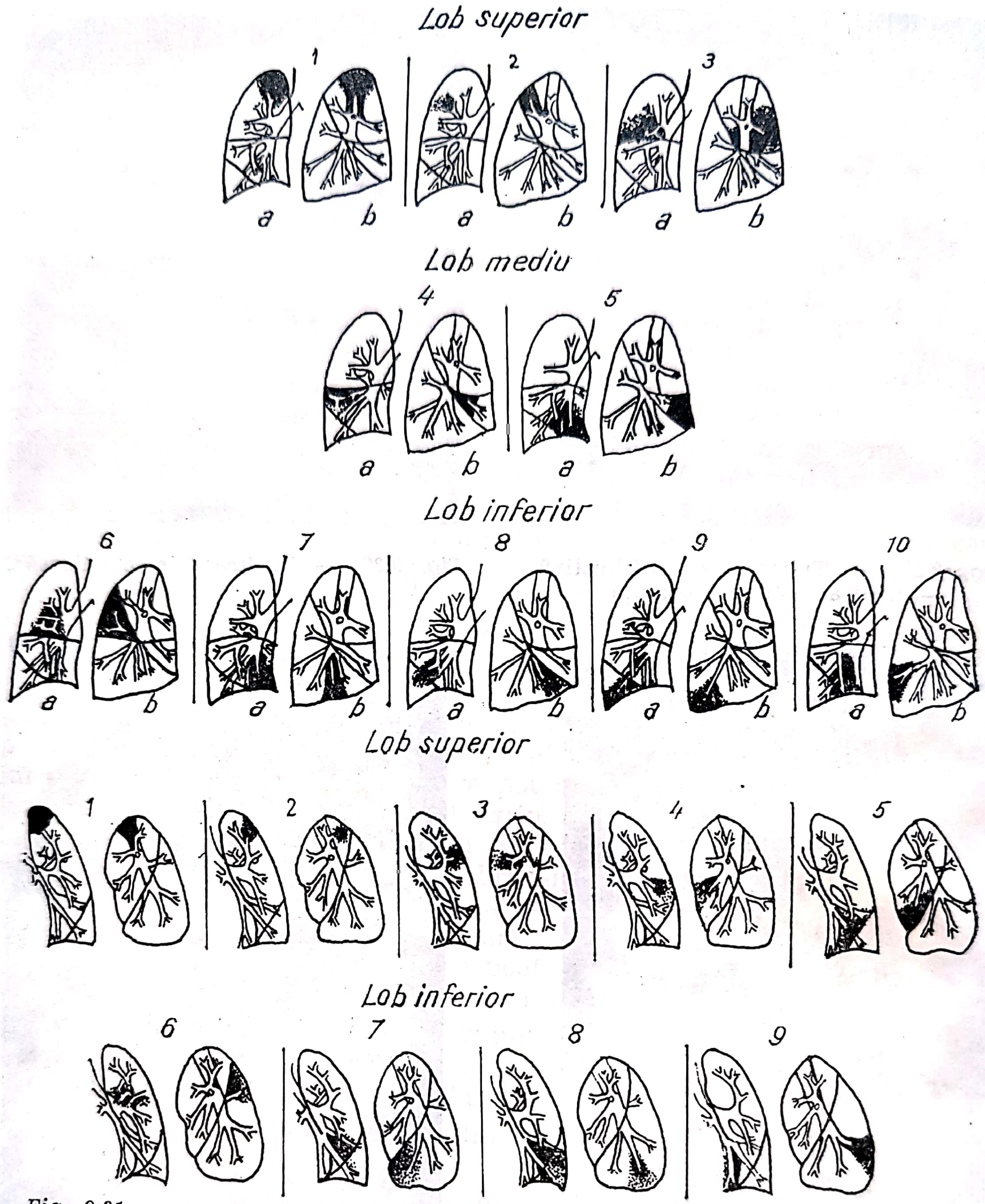

Lob superior
1
2
3
a
b
a
b
a
b
Lob mediu
4
5
a
b
a
b
Lob inferior
6
7
8
9
10
a
b
a
b
a
b
a
b
a
b
Lob superior
1
2
3
4
5
Lob inferior
6
7
8
9

Fig. 9.31. — Topografia segmentară a inflitratelor tuberculoase:
A — Localizări segmentare în poziție față (a) și profil (b) *plămîn drept*
1 — superior; 2 — posterior; 3 — anterior; 4 — lateral; 5 — medial; 6 — inferior apical; 7 — cardiac; 8 — bazal anterior; 9 — bazal lateral; 10 — bazal posterior.
B — Localizări segmentare în poziție față (a) și profil (b) *plămîn stîng*
1 — superior; 2 — posterior; 3 — anterior; 4 — superior lingual; 5 — inferior lingual; 6 — inferior apical; 7 — bazal anterior; 8 — bazal lateral; 9 — bazal superior.

opacități nodulare de mărimi diferite, uneori confluente sau cu focare de ramolisment (fig. 9.32); ele corespund în mare parte tuberculozei areactive cu substrat imun deficitar, menționată anterior;

f) infiltratele *ganglio-bronhogene* prezintă și ele focare multiple, dar mai limitate la zonele parahilare, în segmentele ventrale și bazale, fără tendință la excavare, concomitent cu punerea în evidență a unor fistule gangliobronșice.

În multe cazuri se găsesc aspecte mixte combinate din diversele tipuri de infiltrate sus-menționate.

Evoluția infiltratelor tuberculoase se poate face în sens favorabil spre rezorbție parțială sau totală sau spre fibrozare, ori în sens nefavorabil spre cazeificare și cavernizare. Sechelele mai extinse după infiltratele multiloculare bilaterale pot să aibă un răsunet funcțional respirator (ca sindrom posttuberculos).

O modalitate de evoluție mai frecventă în primele decenii după introducerea chimioterapiei era și aceea de formare de cazeum, cu închistarea acestuia într-o capsulă fibroasă și „înghețarea" pentru mai multă vreme în acest tip de leziune, cunoscut ca *tuberculom* sau *cazeom* pulmonar.

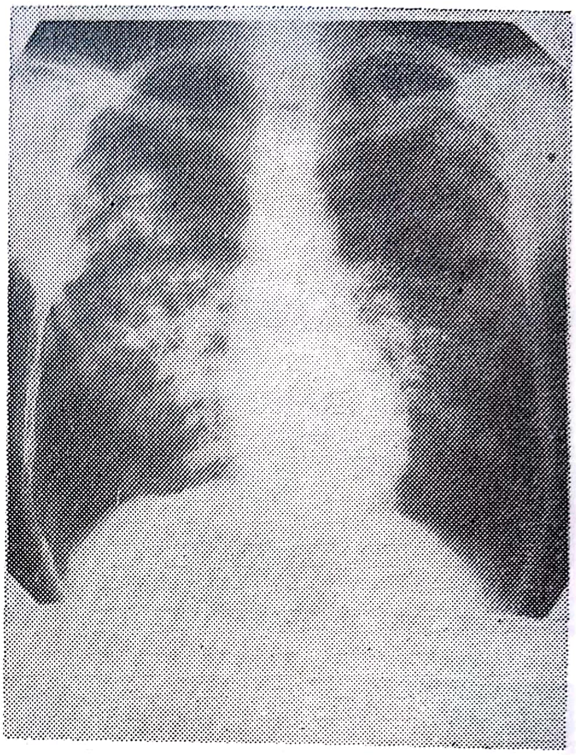


Fig. 9.32. — Infiltrate bronhopneumonice.

În codul O.M.S., ediția anterioară, a figurat ca „tuberculoză cazeoasă circumscrisă", dar din cauza scăderii la cazuri relativ rare, nu a mai fost menținut. Scăderea se explică prin introducerea unor regimuri chimioterapice mai prompt eficace, care, ducînd la distrugerea rapidă a bK și la resorbția sau fibrozarea infiltratelor, împiedică transformarea lor cazeoasă.

Tuberculomul se întîlnește încă la noi în 0,3% din cazurile noi înregistrate (sau 0,2‱) și poate să prezinte forme active, care evoluează cu timpul spre excavare sau forme stabilizate, care rămîn ca atare ani de zile.

Radiologic apare ca opacități rotunde, ovalare, bine delimitate, de mărime 2—6 cm diam., relativ omogene, de intensitate supracostală, cu unele incluziuni calcare, cu localizarea infiltratelor din care provin, de obicei izolate în parenchim, dar cu un „context tuberculos" semnificativ pentru diagnostic (noduli aplicali, simfize pleurale, festoane, scizurite etc.).

Diagnosticul tuberculozei infiltrative în ansamblu se bazează foarte puțin pe semnele fizice, foarte mult pe aspectele radiologice amintite și în mod hotărîtor pe punerea în evidență, adeseori numai la culturi repetate, a bK în expectorație.

TUBERCULOZA PULMONARĂ CAVITARĂ

(cod O.M.S. 011.2)

Reprezintă și ea o etapă evolutivă mai avansată a tuberculozei infiltrative, după cazeificare, ramolire și excavare. Este încă forma clinică cea mai frecventă de tuberculoză secundară (39,1% sau 19,1‱ în 1979), corespunzătoare noțiunii clasice de *phtisis pulmonum* sau de consumpție (popular oftică).

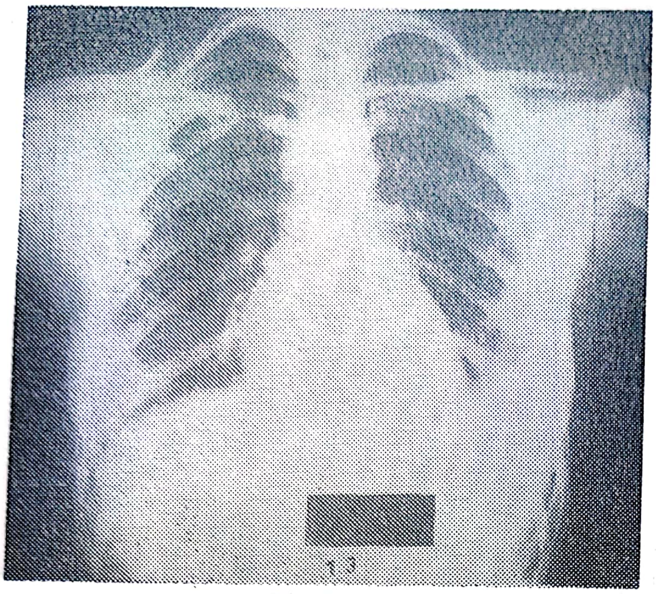


Fig. 9.33

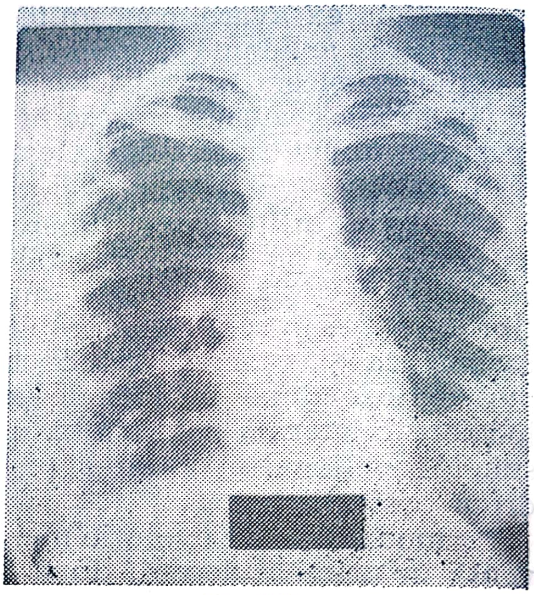
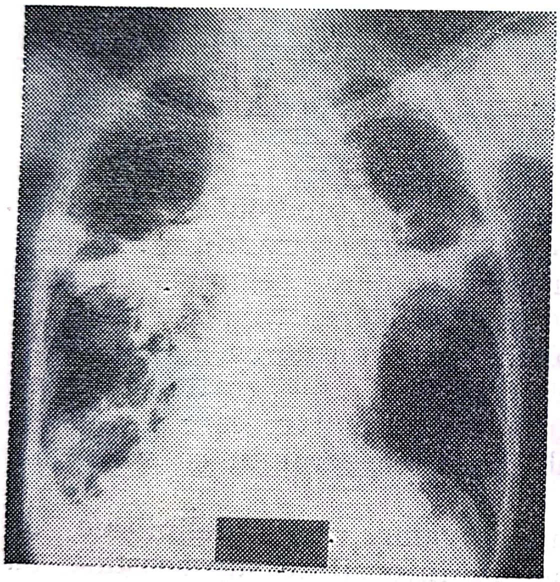


Fig. 9.34

Fig. 9.33. — Tuberculoză cavitară; cavernă recentă cu inel atelectatic.

Fig. 9.34. — Tuberculoză cavitară — cavernă elastică.



← *Fig. 9.35.* — Tuberculoză cavitară extinsă — caverne vechi fibrinoase.

Leziunea caracteristică a acestei forme este *caverna* tuberculoasă rezultată după eliminarea cazeumului ramolit și putînd avea aspecte diferite. Concomitent se găsesc și alte tipuri de leziuni (infiltrative, nodulare, bronșice, pleurale etc.).

În structura cavernelor „clasice“ neinfluențate de tratament, se poate distinge: un strat intern de necroză cazeifiantă în care bacilii se dezvoltă în condiții optime (de termostat); un strat mijlociu de reacție fibroconjunctivă, mai pregnant în cavernele vechi, tinzînd să limiteze procesul distructiv și un strat extern pericavitar de țesut atelectatic sau de infiltrație nespecifică nu totdeauna evident. Sub acțiunea chimioterapicelor stratul intern de necroză cazeoasă se elimină sau se resoarbe foarte rapid; peretele fibroelastic al cavernei rămîne cu aspect deterjat; stratul extern nu se mai constituie.

Aspectul radiologic al cavernelor este și el diferit după stadiul de evoluție anatomică a acestora. În mod clasic se disting:

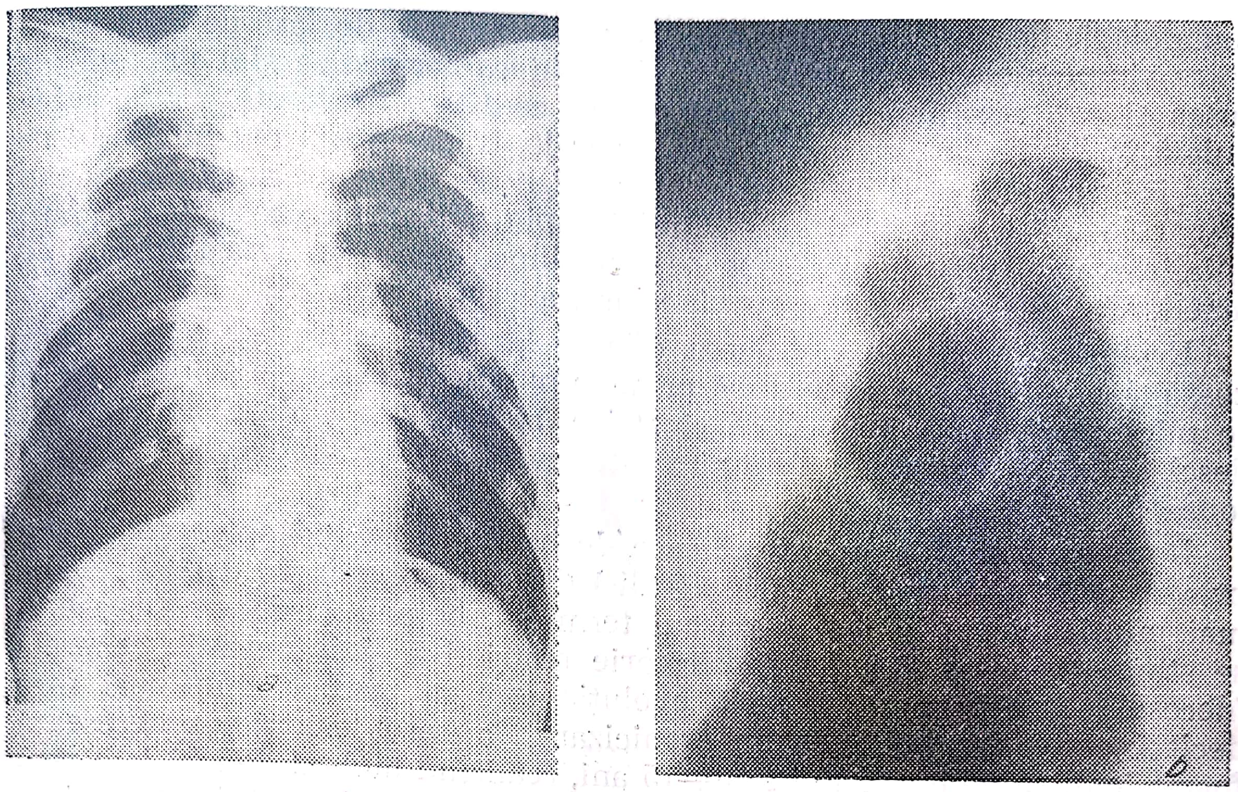


Fig. 9.36. — *a*) Tuberculoză cavitară — cavernă deterjată; *b*) tomografie.

1) caverne *recente* (gradul I) caracterizate prin zone clare, neregulate, în cuprinsul unor zone opace, rău delimitate, corespunzînd unor infiltrate cazeificate, parțial ramolite, în curs de excavare (fig. 9.33); 2) caverne *elastice* (gradul II), cu aspect tipic de inel opac, de grosime 1—2 mm, cu contur extern și intern regulat, cu o arie clară în interior, corespunzător eliminării complete a cazeumului ramolit și constituirii unui perete cavitar, cu sau fără bronhie de drenaj (fig. 9.34); 3) caverne *fibroase*, vechi (gradul III) cu inel opac mai gros (3—4 mm), mai dens, cu o arie clară mai voluminoasă, hipertransparență în interior, uneori cu nivel orizontal minimal la polul inferior (menisc lichidian) (fig. 9.35).

Ca aspecte noi sub chimioterapie, se mai adaugă cavernele *deterjate* (fig. 9.36 a, b) cu pereți subțiri, pseudochistice, caverne *buloase*, de fapt tot caverne deterjate, dar „suflate" prin mecanism de supapă; caverne *„acordeon"* cu variații de volum determinate de obstrucția și dezobstrucția bronhiei de drenaj, *microcaverne reziduale* sau cicatriceale după vindecarea și diminuarea incompletă a lor.

Cavernele cu sputa constant negativă (la culturi) sînt cunoscute și sub numele de *open negative syndrome* (sindrom cavitar negativ).

Fizionomia cavernelor mai diferă și în funcție de mărime, de la microcaverne pînă la caverne gigante (2/3 dintr-un plămîn), în funcție de contur (rotund, oval, uniform, alungit etc.), în funcție de număr (de la una pînă la 5—6 sau chiar mai mult) și în funcție de localizare, de la zonele predilecte apicale, dorsale și laterale, pînă la cele mai puțin obișnuite (anterioare, bazale, lingulare).

Tabloul clinic al tuberculozei cavitare poate fi discret, dar este de obicei mai pronunțat decît în tuberculoza infiltrativă. Tabloul clasic este mult modificat în prezent de chimioterapie, dar se distinge încă o simptomatologie de puseu evolutiv și alta, mai atenuată, de fază de remisiune. Între simptomele mai mult sau mai puțin caracteristice sînt de reținut: tusea și experctorația mucopurulentă în cantitate moderată, febră neregulată în jur de 38°, cu remisiuni vesperale, transpirații, inapetență, pierdere în greutate, stări de astenie, hemoptizii etc. Toate se ameliorează sau dispar în 2—3 săptămîni sub chimioterapia antituberculoasă. Chiar fără chimioterapie intervin perioade de remisiune, care dau falsa impresie de ameliorare. Puseul următor survine însă, agravînd situația.

Evoluția. În caz de tratament eficace leziunile se resorb și se fibrozează și evoluția se oprește după primele puseuri. Cavernele se deterjează, se micșorează și se închid (cu cicatrice stelate sau liniare) sau rămîn deschise multă vreme, ca leziuni cicatriceale sau de „vindecare deschisă“ *(open healing)*.

Dacă tratamentul nu este eficace, leziunile se extind apicocaudal sau prin diseminări încrucișate (tip Cardis) dintr-un plămîn în celălalt. După mai mulți ani se ajunge la puseul terminal, bolnavul se cașectizează și se stinge prin insuficiență respiratorie restrictivă și intoxicație generală (decesul ftizic primar). Această evoluție este în prezent mult mai rară decît înainte, iar perioada de cronicizare, în care leziunile progresează foarte lent, se prelungește pe 10—15 ani, realizînd tabloul de „ftizie hipercronică“. Decesul în asemenea cazuri se datorează mai rar tuberculozei ca atare și mai frecvent unor complicații sau boli asociate (decesul ftizic secundar).

Complicații. O serie de complicații (hemoptizii, diseminări, pneumotorax spontan ș.a.), astăzi mai puțin frecvente și ele decît în trecut, pot să agraveze tabloul clinic în diferitele etape din evoluția bolii.

Hemoptiziile survin în aprox. 30% din cazuri, de obicei ca hemoptizii minimale (spute hemoptoice) sau în cantitate medie, persistînd mai multe zile, chiar 2—3 săptămîni, mai rar ca hemoptizii abundente, uneori fulgerătoare, ducînd la moartea bolnavului înainte de a i se putea da vreo asistență.

Cele minimale și medii se produc prin diapedeză *(per diapedesis)* sau prin erodări ale vaselor de calibru mic, cele abundente prin ruptura unor vase mai mari *(per rhexin)* sau a unor anevrisme de tip Rassmussen intracavitare. Se cunosc și hemoptizii fatale prin șoc, cu expectorație minimală de sînge (Jacob). Hemoptiziile sînt declanșate de factori variați — eforturi, traumatisme, depresiuni psihice, insolații, schimbări bruște de altitudine sau de presiune atmosferică, schimbări în ionizarea aerului (în lunile de toamnă spre iarnă și iarnă spre primăvară). Ele pot să ducă la diseminări sub forma unor însămînțări micro- și macronodulare, de obicei homolaterale, cu respectarea vîrfurilor, realizînd aspectul radiologic de „imagine granitată“ (ca piatra de granit) posthemoptoică, reversibile astăzi prin chimiocorticoterapie (fig. 9.37).

Tot după hemoptizii se pot produce și pneumonii de aspirație cu suprainfecții banale, care evoluează ca un episod acut pneumonic sau ca o supurație, influențată pozitiv de antibiotice.

Hemoptiziile mai abundente pot duce la blocarea unei bronhii segmentare lobare sau principale și consecutiv la instalarea unor zone atelectatice sau de atelectazie masivă cu dispnee, de obicei reversibile.

O complicaţie relativ frecventă altădată, rar întîlnită în era chimioterapiei, este *perforaţia pleuropulmonară,* fie la nivelul unei caverne fie al unui nodul cazeos subpleural, cu constituirea unui pneumotorax spontan. La început uscat, cu sindrom clinic de pneumotorax (junghi, dispnee, febră, hipersonoritate, colaps pulmonar radiologic), acesta se complică curînd cu un exsudat, care, dacă nu se aplică un tratament eficace, se transformă într-un empiem bacilar şi ulterior mixt, cu floră de suprainfecţie. Prin mecanism de supapă se poate instala un pneumotorax sufocant, cu alură foarte gravă. Tratamentul constă în exsuflaţii, puncţii evacuatorii, la nevoie drenaj aspirativ continuu şi tuberculostatice administrate local, intrapleural. În cazurile neinfluenţate se impune rezolvarea chirurgicală.

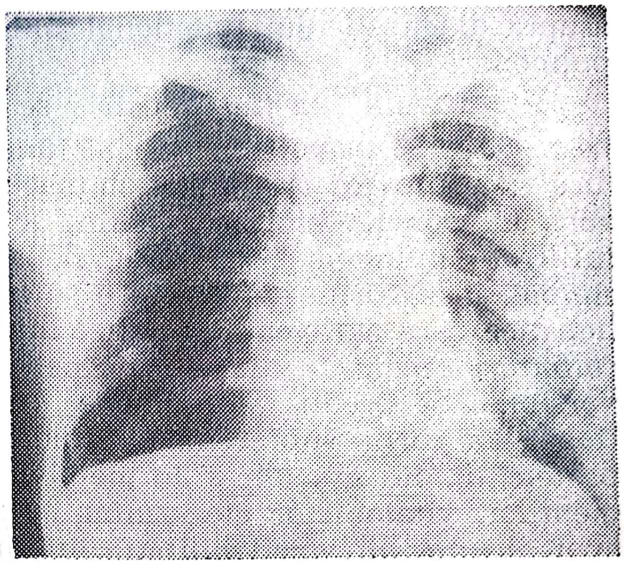


Fig. 9.37. — Diseminare micronodulară posthemoptoică.

Diseminările bronhogene care se produc în cursul ftiziei, pot să fie socotite şi ca o complicaţie care agravează prognosticul bolii. Ele apar destul de precoce şi nu se fac la întîmplare, ci în funcţie de localizarea cavernei (focarului diseminativ) de origine, de topografia ramificaţiilor bronşice, de mişcările respiratorii, de aderenţele pleurale, de pierderea elasticităţii parenchimului, de poziţia obişnuită a bolnavului etc. De obicei cavernele din lobul superior drept dau diseminări încrucişate în lobul inferior stîng; cele din lobul superior stîng diseminează omolateral (47).

Supuraţii secundare. În cavernele incomplete deterjate se pot instala procese supurative, relativ rare, inclusiv micoze (aspergiloame) cu evoluţie trenantă. S-au semnalat recent şi infecţii grave, gangrenoase, cu *Klebsiella pneumoniae* sau cu *Streptococcus pneumoniae,* favorizate de formarea unor tromboze obstruante arteritice locale (38).

O serie de alte complicaţii care apar mai mult după vindecarea procesului tuberculos (distrofii buloase, bronşiectazii etc.) sînt incluse în „sindroamele posttuberculoase“ (v. cap. 11). Complicaţiile funcţionale din partea diverselor organe (aparate) sînt mai frecvente în prezent, datorită atît cronicizării bolii, cît şi faptului că sînt mai bine studiate decît în trecut.

Afectarea funcţiei respiratorii apare în grade diferite în aproape toate cazurile, cu deosebire în cele cu leziuni mai extinse. Se produc insuficienţe respiratorii de tip restrictiv, mai ales în cazuri cu pleurezii vicios vindecate, cu simfize largi pleurale, cu fibroze extinse, bilaterale, după chimioterapie sau în formele hipercronice progresive cu exit letal. Insuficienţele mixte restrictiv-obstructive sînt mai rare. Cazurile corect tratate şi rezolvate nu păstrează decît sechele funcţionale minimale. Detalii asupra diagnosticului funcțional sînt date în cap. Explorarea funcțională pulmonară.

Alterări ale funcției hepatice se întîlnesc în cazurile avansate în peste 50%, și privesc în special funcțiile proteică (disproteinemii), glucidică și antitoxică (15). Transaminazele sînt crescute în 30—35% din cazuri. La puncția biopsie hepatică se găsesc leziuni de hepatoză (27,9%), infiltrate inflamatorii (37,2%), hepatite cronice (23,2%) (Gherman). Cu timpul, în cazurile hipercronice se produc degenerescențe grave și ciroze hepatice care agravează situația. Într-o fază și mai tardivă se instalează *tulburări renale* de tip nefrotic degenerativ, cu amiloidoză de obicei ireversibilă. Se produc de asemenea *tulburări endocrine,* în sens hipofuncțional, în corticosuprarenală, tiroidă, pancreas; *tulburări de metabolism* proteic, lipidic, glucidic și în metabolismul intermediar prin alterarea fermenților, vitaminelor etc.; *tulburări nervoase,* întîi în sensul unei hiper- apoi al unei hipoexcitabilități, alterări toxice inflamatorii ale *miocardului* (cu modificări EKG); *tulburări hematologice, gastrointestinale* etc. care, toate, duc (în cazuri relativ rare în prezent) la declinul treptat și iremediabil al bolnavului.

Diagnosticul tuberculozei cavitare este ușurat de faptul că atît prezența unor caverne, cît și baciloscopia pozitivă sînt elemente constante și de certitudine (bK+) în această formă de boală.

Se ține seama desigur și de datele examenului fizic, în special — acolo unde există — de sindromul stetacustic cavitar, ca și de alte date de laborator, dar ele au rămas pe un plan secundar.

Examenul radiologic pune în evidență diversele tipuri de caverne amintite. Trebuie avută în vedere și posibilitatea existenței unor caverne cu aspect atipic, fără contur circular complet, nici chiar pe tomografie, cu pereți foarte subțiri, în zone greu explorabile. Existența unei bronhii de drenaj, a unui menisc orizontal etc., sînt semne mici, dar de mare certitudine pentru prezența unei caverne. Concomitent se constată și alte tipuri, deja amintite, de leziuni.

Valoarea hotărîtoare diagnostică o are punerea în evidență a bK în spută, la examen direct sau în culturi. Prezența unei caverne fără bK în spută și fără tratamente antituberculoase anterioare, orientează mai degrabă spre alte etiologii.

V.S.H. este de obicei accelerată denotînd prezența unui proces inflamator (creșterea fibrinogenului din plasmă). Fibrele elastice în spută indică un proces distructiv parenchimal.

Prognosticul depinde în primul rînd de corectitudinea și eficacitatea chimioterapiei, dar și de reactivitatea terenului și de incidența complicațiilor. El este astăzi considerabil mai bun decît în trecut, peste 90—95% din cazuri, chiar cu leziuni relativ avansate, putînd să beneficieze de o rezolvare favorabilă și durabilă. O proporție de 5—10% din cazuri prezintă un risc de recidivă, cu atît mai mic cu cît se scurg mai mulți ani de la terminarea tratamentului. Riscul depinde atît de corectitudinea acestuia, cît și de condițiile stresante care pot să intervină ulterior. Reapariția unor bacili acidorezistenți, inconstanți, poate să fie dată și de infecții secundare cu micobacterii atipice (în special *avium-intracelulare*).

TUBERCULOZA BRONHIILOR (cod. O.M.S. 011.3)

Survine rar ca o formă „primitivă“ de sine stătătoare (cod. O.M.S. 012.2) şi mai frecvent (30—40%) ca o localizare secundară, de însoţire a leziunilor tuberculoase, de obicei cavitare, din parenchim. Pe piesele de necropsie sau de rezecţie, care permit şi investigarea bronhiilor distale, frecvenţa este sensibil mai ridicată 60—90%.

Infecţia peretelui bronşic se face pe cale canaliculară, prin perforaţii gangliobronşice sau pe cale limfatică.

Anatomobronhoscopic se disting mai multe tipuri de leziuni: infiltraţii simple ale mucoasei, adeseori nespecifice (bronşite de însoţire) sau în submucoasă; ulceraţii de mărimi variate (rare în prezent) cu aspect de eroziuni cu fond roşu violaceu, acoperite de secreţii purulente; stenoze cicatriceale sub formă de îngustări ale lumenului bronşic sau de aspecte „în pîlnie“; fistule gangliobronşice unice sau multiple; vegetaţii papilomatoase nepediculate, cu caracter proliferativ ş.a.

Tabloul clinic include mai ales o tuse chintoasă, rebelă, cu expectoraţie hemoptoică repetată, uneori wheezing, zone de atelectazie, mascate, în general, de tabloul tuberculozei cavitare de fond.

Diagnosticul se precizează bronhoscopic pînă la nivelul orificiilor de emergenţă a bronhiilor segmentare şi — cu ajutorul fibrobronhoscopiei şi al bronhografiei — dincolo de această limită.

Leziunile bronşice şi cele din parenchim se influenţează reciproc atît în sens favorabil, cît şi în sens defavorabil. Variaţiile de permeabilitate bronşică pot să determine variaţii de volum ale cavernelor respective. În general, sub chimioterapie, tuberculoza bronhiilor se vindecă cu sechele minimale.

TUBERCULOZELE FIBROASE

Sînt forme de tuberculoză secundară caracterizate prin predominanţa elementelor proliferative, fibroase, ireversibile, printr-o evoluţie lentă şi relativ benignă şi prin absenţa manifestărilor hiperergice. Sclerozele primitive şi pure sînt foarte rare. Cele mai adeseori este vorba de leziuni intricate fibrocazeoase şi fibroase sau de fibrozarea secundară a unor leziuni fibrocazeoase.

Se descriu în mod obişnuit trei tipuri sau forme anatomo-clinico-radiologice, de multe ori intricate între ele: a) scleroze nodulare discrete rezultate din fibrozarea focarelor nodulare discutate la forma clinică respectivă (cod O.M.S. 011.1); b) scleroze difuze reticulare sau „reticulo-nodulare“ (cod O.M.S. 011.4), care apar ca procese de fibroză perivasculară şi perilobulară (fig. 9.38), fără caracter specific, asociate frecvent cu bronşite cronice, emfizem, dilataţii bronşice cu simptomatologie discretă, necaracteristică. Diagnosticul se pune pe baza contextului tuberculos sau prin biopsie pulmonară; c) scleroze dense constituite din ţesut fibros dens, slab vascularizat, cu vase de neoformaţie periferică, cu alterarea totală a parenchimului („scleroze mutilante“), interesînd porţiuni mai restrînse sau mai extinse de plămîn. Radiologic (fig. 9.39) apar ca opacităţi intense, bine delimitate, conglomerate macronodulare, sau cu aspect de lobite retractile, de obicei superioare, cu apicalizarea şi incurbarea scizurii mici, retracţii ale traheei, apicalizarea şi verticalizarea umbrei hilare (aspect de salcie plîngătoare), cu sau fără dilataţii bronşice (fig. 9.40).

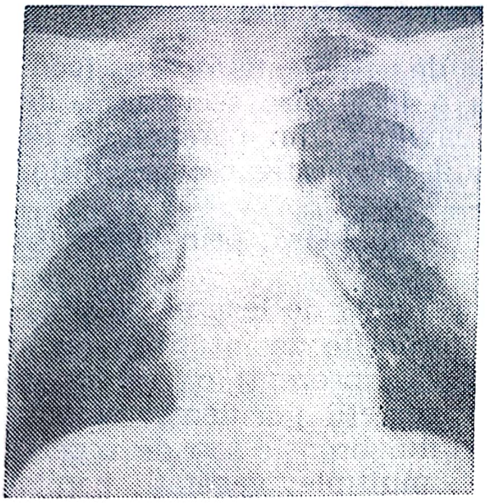


Fig. 9.38

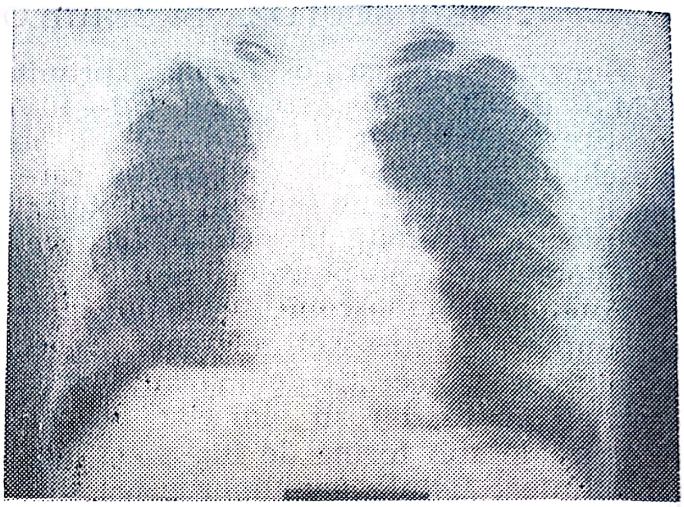


Fig. 9.39

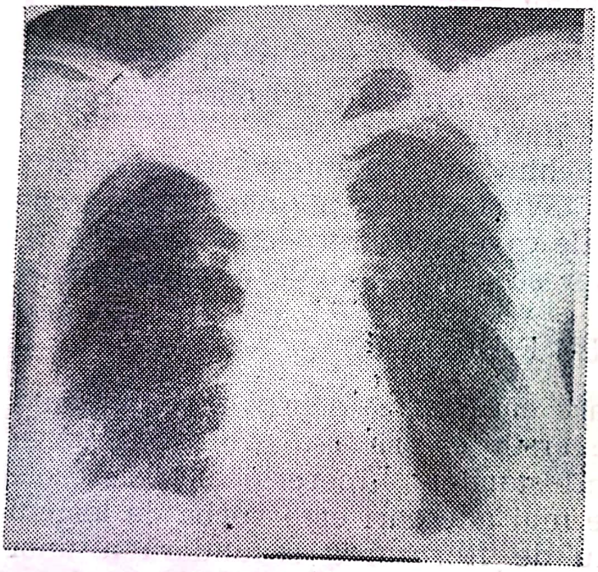


Fig. 9.38. — Tuberculoză fibroasă difuză.

Fig. 9.39. — Tuberculoză fibroasă densă.

Fig. 9.40. — Lobită retractilă superioară dreaptă.

Forma cea mai extinsă este *fibrotoraxul* (descris de Vincenti, 1925), mai rar pleurogen, mai frecvent ca urmare a fibrozării unor leziuni extinse unilaterale (de obicei în stînga), cu zone de atelectazie, alterări vasculare („plămîn rece" scintigrafic) și dilatații bronșice în masa de scleroză. Radiologic opacifierea hemitoracelui, de obicei neomogenă, este însoțită de retracții puternice ale traheei (cu incurbarea ei homolaterală), deplasarea cordului, ascensiunea hemidiafragmului, retracții și ptoze costale (fig. 9.41).

Fibrotoraxul inactiv (bK negativ) poate să rămînă ca atare timp îndelungat; în cel activ (bK pozitiv), care nu se influențează de chimioterapie, se impune pneumonectomia.

O serie de **forme clinice particulare**, încadrate în codul O.M.S. la „alte tuberculoze pulmonare" (011.8), survin relativ mai rar și se deose-

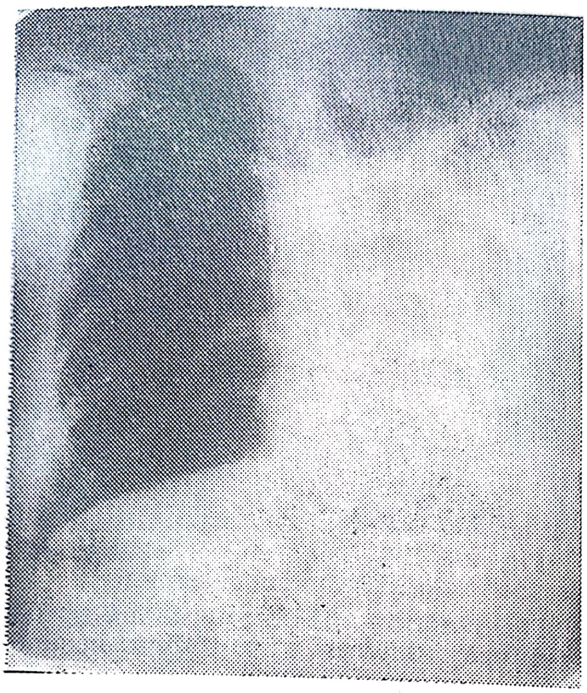


Fig. 9.41. — Fibrotorax stîng.

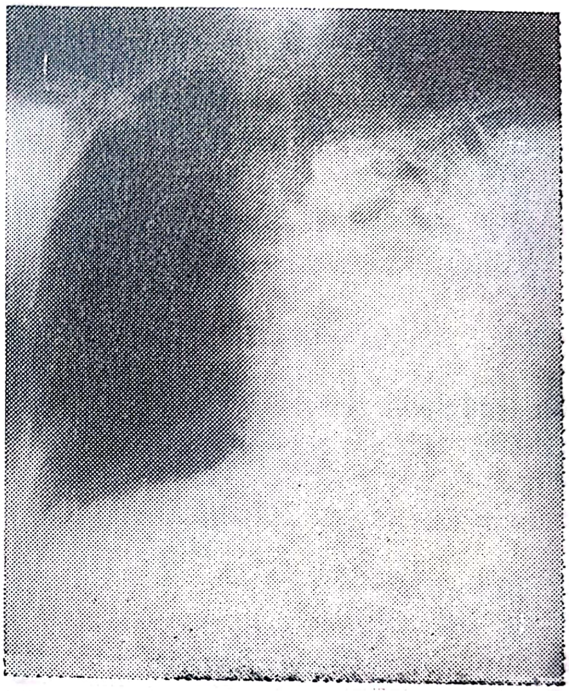


Fig. 9.42. — Tuberculoză extinsă unilaterală („plămîn distrus").

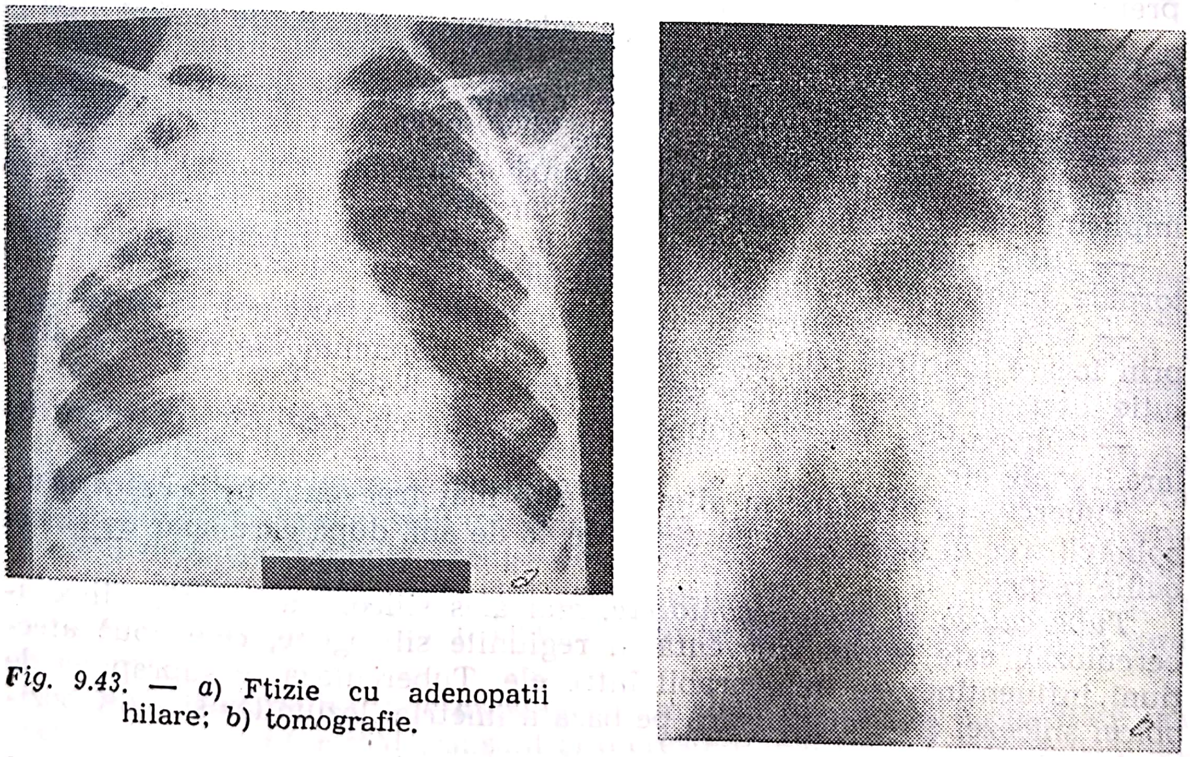
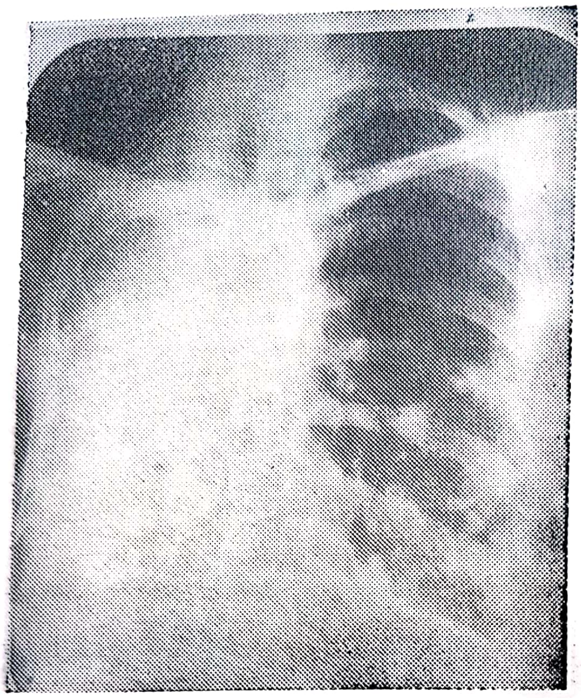


Fig. 9.43. — *a*) Ftizie cu adenopatii hilare; *b*) tomografie.

besc prin anumite particularități evolutive sau radioclinice de formele prezentate pînă aici. Astfel sînt:

— „tuberculoza într-un singur puseu" descrisă de Et. Bernard în perioada celui de al II-lea război mondial, în care ftizia sau întregul ciclu al bolii se petrec, de la debut la exitus, într-un singur puseu evolutiv;

— „plămînul distrus" sau ftizia extinsă unilaterală (fig. 9.42), mai ales în stînga, cu aspect de hemitorax opac, cu zone clare datorite unor



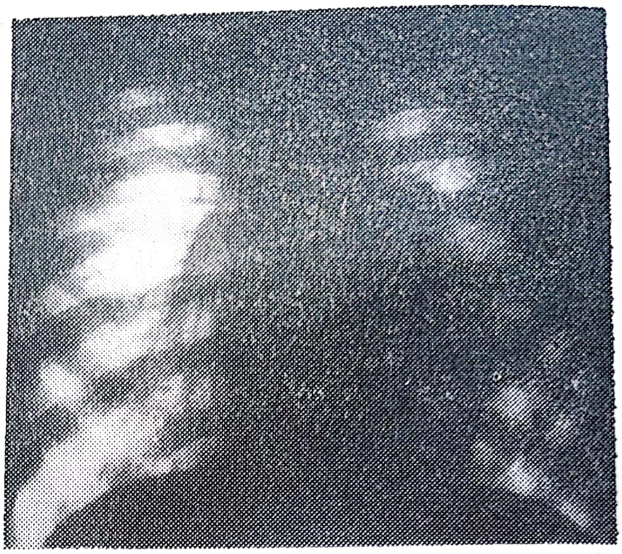


Fig. 9.44. — Tuberculoză plămîn unic (după pneumonectomie).

Fig. 9.45. — Tuberculoză infiltrativă difuză bilaterală (tip Dufourt-hematogenă).

pierderi de substanță, cu bK intens pozitiv, fără semne de retracție, se pretează la pneumonectomie;

— forme cavitare secundare cu adenopatii hilare, de obicei datînd din etapa primară (fig. 9.43, a, b);

— „ftizia pubertară“, întîlnită la această vîrstă și constînd într-o intricare de leziuni primare și secundare;

— tuberculoza pe plămîn unic (după o pneumonectomie) (fig. 9.44), implicînd un tratament mai delicat și un prognostic mai rezervat;

— ftizia bătrînilor, mai frecventă la bărbați, cu forme fibrocavitare torpide, însoțite și de alte afecțiuni ale vîrstei;

— tuberculoza infiltrativă difuză hematogenă (Dufourt), caracterizată prin focare multiple bilaterale afebrile („bronhopneumonie rece“) cu evoluție ulterioară spre resorbție sau excavare (fig. 9.45);

— tuberculoza mixtă, pulmonară asociată cu localizări osteoarticulare, renale etc.

Tuberculoza asociată cu alte boli este mai frecventă în prezent, cînd bolnavii trec în majoritate de vîrsta de 45 de ani, după care apar de obicei bolile respective.

Tuberculoza și pneumoconiozele, mai ales silicoza avansată, (silicotuberculoza), este foarte frecventă în regiunile silicogene, cele două afecțiuni influențîndu-se defavorabil între ele. Tuberculoza se suprapune de obicei silicozei și se diagnostică pe baza asimetriei leziunilor și a bK pozitiv în spută.

Tuberculoza și supurațiile pulmonare a fost amintită ca o complicație a bolii în faza ei cronicizată.

Tuberculoza și cancerul pulmonar se asociază în 7—10% a cazurilor de cancer pulmonar (Anastasatu), datorită atît incidenței crescînde a acestuia din urmă și frecvenței sporite a tuberculozei la vîrstnici, cît și unor relații patogenetice sau favorizante între cele două afecțiuni. Tuberculoza poate să preceadă sau să succeadă cancerul, care o maschează uneori. Se diagnostică pe baza bK pozitiv în spută și răspunde la chimioterapie, dar prognosticul de ansamblu rămîne foarte rezervat.

Tuberculoza și diabetul survin în secvența diabet pe fondul căruia apare o tuberculoză (cu un risc de 6—8 ori mai mare decît în restul populației), dar uneori și invers. Ambele boli se pot trata în prezent convenabil.

Tuberculoza și alcoolismul sînt frecvent asociate și au și o legătură etiopatogenetică, în sensul că etilismul ca atare și consecințele lui socio-economice duc la scăderea rezistenței organismului față de tuberculoză. Etilicii fac de obicei forme de tuberculoză mai gravă și mai greu vindecabilă printr-o chimioterapie, efectuată de regulă în condiții de necooperare.

Tuberculoza și stomacul operat constituie de asemenea o asociație nefavorabilă, de 5—6 ori mai frecventă decît în populație cu stomac sănătos. Deși se obțin rezultate bune prin tratament cu tuberculostatice, administrarea acestora *per os* întîmpină adeseori dificultăți. La fel în cazul ulcerului gastroduodenal neoperat.

Tuberculoza și bolile psihice reprezintă o asociație mai frecventă în ultima perioadă, din cauza atît a creșterii frecvenței acestora din urmă, cît și a influenței lor negative asupra capacității de apărare a organismului. Tratamentele sînt mai greu de administrat, dar pot să ducă la rezultate favorabile.

Tuberculoza se poate asocia și cu alte boli, dar fără o legătură mai semnificativă între ele.

Diagnosticul diferențial al tuberculozelor secundare

Formele infiltrative de tuberculoză secundară trebuie diferențiate de procesele congestive și pneumonice nespecifice amintite și la diagnosticul diferențial al tuberculozelor primare (de aceea nu mai revenim). Elementele importante de diferențiere sînt baciloscopia pozitivă și evoluția protrahată a leziunilor.

Tuberculomul pulmonar trebuie diferențiat (mai ales în caz de bK negativ), în primul rînd de cancerul rotund periferic care evoluează 1—2 ani asimptomatic; spre deosebire de tuberculom, cancerul prezintă însă o dinamică mai evidentă (dublare în 2—3 luni) V.S.H. mai accelerată (peste 66 mm/oră), iar opacitatea are un contur mai crenelat, cu prelungiri fine în parenchim, fără calcificări. Dacă bronhoscopia cu cateterism intralezional nu aduce elemente de diagnostic, se impune toracotomia exploratoare. În metastazele solitare pulmonare rotunde se pune în evidență focarul primitiv. Trebuie excluse de asemenea tumorile benigne, condrom, angiom, leiomiom etc., care sînt rare, lipsite de context tuberculos și cu o dinamică extrem de lentă. Diagnosticul se face de obicei tot prin toracotomie.

Chistul hidatic de talie mică (2—3 cm diam.) prezintă o opacitate mai omogenă, un contur mai tranșant și o creștere mai rapidă decît tuberculomul; reacția Casoni și eozinofilia aduc elemente de sprijin pentru chistul hidatic.

Alte opacități rotunde date de micropleurezii închistate, atelectazii ș.a. vin mai rar în discuție.

Formele cavitare de tuberculoză impun un diagnostic diferențial cu toate afecțiunile cronice cavitare pulmonare și în primul rînd cu cancerul cavitar periferic, mai des întîlnit în prezent; cavernele canceroase prezintă imagini lacunare mai anfractuoase, cu aspect mai rigid, cu bordură lată („în ramă"), în contextul unui tablou clinic mai malign.

În abcesul pulmonar, imaginea cavitară este voluminoasă, ovalară, cu contur mai puțin net, cu nivel lichidian înalt intracavitar, cu leucocitoză marcată și cu o labilitate caracteristică a imaginii radiologice, în funcție de vomica sau de drenajul conținutului purulent intracavitar. Sputa este abundentă, stratificată, fetidă, fără bK.

Chisturile aeriene sînt de obicei multiple, dar și solitare, cu contur fin, rigid, nemodificate în timp, complet asimptomatice. În diferențierea față de o cavernă tbc deterjată se ține seama de tratamentul efectuat.

Chistul hidatic perforat prezintă un sindrom de supurație (bK negativ) hemoptizii peristente, vomică hidatică în antecedente, cu eliminare de membrană (ca albușul de ou) sau cu cîrlige de scolex în expectorație (ex. microscopic), eventual semnul radiologic cvasipatognomonic al „decolării membranei" sau al membranei ondulante plutitoare (semnul lui Morquio).

Dilatațiile bronșice pseudochistice au un aspect bronhografic particular.

Micozele pulmonare, în special aspergilomul intracavitar, realizează aspectul caracteristic de opacitate rotundă cu calotă clară, survenind de obicei în cavernele deterjate și însoțite de hemoptizii. Se impune toracotomia pentru diagnostic.

Silicoza pseudotumorală cavitară realizează imagini lacunare anfractuoase în cuprinsul unei mase silicotice, cu antecendentele profesionale cunoscute (contact cu SiO_2), cu bK negativ.

Emfizemul bulos prezintă formațiuni inelare, hipertransparente, cu contur imprecis, mai mult bazale, dar și apicale, fără antecedente și semne de intoxicație tuberculoasă, cu bK constant negativ.

Cavitățile pleurale închistate, mai frecvente în era pneumotoraxului artificial (după abandonare), dar putînd surveni și după pleurezii inchistate, sînt situate marginal și originea lor pleurală poate fi reconstituită pe baza examinărilor precedente.

În cazul *tuberculozelor fibroase* de tip difuz, reticulonodular, intră în discuție toate fibrozele difuze interstițiale, al căror diagnostic se face de obicei prin biopsie pulmonară (chirurgicală) și examen histopatologic.

Sclerozele dense mai extinse trebuie diferențiate de pneumoniile cronice, de lobitele retractile cu altă etiologie, destul de rar întîlnite.

Fibrotoraxul necesită a fi diferențiat în mod special de afecțiunile care realizează aspectul de „hemitorace opac", cum sînt pleureziile masive (cu sindrom pleuretic, fără semne de retracție), atelectaziile masive (opacități mai omogene, instalare bruscă, deplasarea homolaterală inspiratorie a mediastinului, dispnee evidentă), pahipleuritele masive (cu empieme în antecedente), cavități pleurale rehabitate după pneumonectomie (intervenția în antecedente) ș.a.

TRATAMENTUL TUBERCULOZEI PULMONARE

Tratamentul clasic al tuberculozei pulmonare, pînă aproape de jumătatea acestui secol, se baza pe „cura igieno-dietetică" și de repaus sau „cură sanatorială" și pe aplicarea unor metode de colapsoterapie medicală şi chirurgicală (pneumotoraxul artificial intra- şi extrapleural, toracoplastia ş.a.) sau a intervenţiilor de rezecţie pulmonară.

După introducerea şi extinderea chimioterapiei antituberculoase, toate aceste metode au rămas pe un plan secundar. Cura igieno-dietetică şi de repaus îşi păstrează valoarea ei, mai ales în cazurile de tuberculoză evolutivă, febrile, dar ea nu poate să se dispenseze, în nici un caz, de chimioterapie. Inversul este în schimb posibil, chimioterapia putînd să ducă la vindecarea tuberculozei chiar în absenţa curei sanatoriale, în condiţii ambulatorii şi în mediul de viaţă obişnuit.

Metodele de colapsoterapie nu se mai aplică decît în cazuri speciale, foarte rare, în care chimioterapia singură se dovedeşte ineficientă. Rezecţiile au de asemenea indicaţii limitate.

Chimioterapia antituberculoasă. Chimioterapia cu diverse preparate denumite tuberculostatice, mai corect (droguri) *antituberculoase*, reprezintă astăzi tratamentul de bază al tuturor formelor de tuberculoză. Numeroasele preparate descoperite după anul 1943 şi larg experimentate în ultimele decenii, pot să fie grupate în prezent, după criterii practice, în trei categorii:

1. cu eficacitate ridicată şi de utilizare curentă: izoniazida (INH, H) şi rifampicina (RMP, R) şi în al doilea rînd Streptomicina (SM, S), Pirazinamida (PZM, Z) şi Ethambutolul (EMB, E);
2. cu eficienţă medie şi de utilizare mai restrînsă, ca preparate de rezervă: etionamida (ETM, Et), Cicloserina (CS, C), Kanamicina (KM, K), Viomicina (VM, V), thiacetazona (THZ, T);
3. cu eficienţă slabă şi de utilizare foarte restrînsă sau ieşite din uz: Capreomicina (CMP, C), acidul paraaminosalicilic (PAS, P), Izoxilul (IZO) ş.a.

Unele preparate mai noi ca Lividomicina, Tuberactinomicina ş.a., sintetizate şi folosite în Japonia se încadrează în a doua categorie. O vedere sinoptică asupra tuturor preparatelor este redată în *tabelul I*.

Antituberculoasele uzuale şi posologia lor. Regimurile aplicate în terapia actuală a tuberculozei se bazează în special pe drogurile din prima categorie, mai rar pe cele din a doua categorie.

Hidrazida acidului izonicotinic sau izoniazida (Rimifon, Ftivazidă, Izocid, Neoteben etc.) produs de sinteză, a fost preparată şi experimentată aproape simultan de Domagk în R.F.G. (1950), Fox în Anglia (1951) şi Bernstein în S.U.A. (1951). Este considerată ca un drog de bază, obligatoriu în toate tratamentele (cu excepţia cazurilor cu bK INH-rezistenţi), avînd o eficacitate foarte ridicată, o toleranţă foarte bună şi un cost foarte redus.

In vitro ea inhibă dezvoltarea culturilor de *M. tuberculosis* în concentraţii de 1 : 10 milioane pînă la 1 : 60 milioane (respectiv 0,02—0,05 mcg/ml). În concentraţie suficientă are nu numai o acţiune bacteriostatică, ci şi bactericidă, cu evidentă specificitate pentru bacilii de tip uman şi bovin. *In vivo* păstrează aceeaşi acţiune ridicată bactericidă şi bacteriostatică, atît asupra germenilor extracelulari, cît şi asupra celor intracelulari. Acţiunea se menţine şi *la om*, la o concentraţie sanguină de 1—2 mcg/ml, cu precădere asupra germenilor cu multiplicare rapidă.

Tabelul I

Chimioterapice antituberculoase

Categoria	Medicamentul	Doza zilnică	Doza 2/7	Coef. de depăș.	Acțiune		Acțiune		Toleranță doza toxică / doza terap.	Particularități de acțiune
					intra-celul.	extra-celul.	bacte-ricidă	bacte-riostat.		
I-a	Izoniazidă (INH, H)	5—10 mg/kg	15 mg/kg	81	+	+	+	+	3—4	asupra bK în multiplicare rapidă și asupra bK în multiplicare lentă și rapidă
	Rifampicină (RMP, R)	450—600 mg	600—900	74	+	+	+	+	2—3	
I-b	Streptomicină (SM, S)	1 g	1 g	38	—	+	±	+	1—2	asupra bK cu multiplicare lentă
	Pirazinamida (PZM, Z)	2,5—3 g	3,5—4 g		+	—	±	+	1—2	
	Etambutol (ETB, E)	20 mg/kg	40 mg/kg	4,7	+	+	±	+	1—2	
II	Etionamidă (ETM, Et)	1 g	nu	6,1	+	+	—	+	1	
	Cicloserină (CS, C)	1 g	nu	3	+	+	—	+	1	
	Kanamicină (KM)	1 g	2 g	59	—	+	±	+	1	
	Viomicină (VM)	1 g	nu	4	—	+	—	+	1	
	Tiacetazona (TB_1, THZ)	0,125 g	nu		—	+	—	+	1	
III	Capreomicina (CPM)	1	nu	8,5	—	+	—	±	1	
	PAS	6—14 g	nu		—	+	—	±	1—2	
	Tiocarbanilida	5—8 g	nu		—	+	—	—	2—3	

Dozarea în clinică, *per os,* (mai rar i.v.), în administrare zilnică, este între 5—10 mg/kgcorp, la noi preferîndu-se dozele mai mari. În administrarea intermitentă, de 2 ori pe săptămînă (2/7), cea mai larg folosită în prezent, doza este de 15 mg/kg. La copii este preferată dozarea pe suprafață corporală ceea ce ar reprezenta 15 mg/kgcorp în prizele zilnice și 20 mg/kg în cele intermitente.

Doza pe 24 de ore poate să fie fracționată în 2 sau 3 prize; se preferă însă administrarea într-o singură priză, de obicei matinală, care asigură un vîrf de concentrație (INH-emie) mai ridicat, fără a scurta perioada de concentrație activă (0,5 mcg/ml după 20 ore).

Coeficientul mediu de depășire (CMD) a concentrației minime inhibitorii (CMI), considerat, după Canetti, ca deosebit de relevant, este foarte ridicat (de 100—50 ori, la 3 și la 6 ore). Penetranța drogului este de asemenea ridicată: el difuzează rapid în țesuturi (în concentrație mai mare la nivelul leziunilor tuberculoase), pătrunzînd și în interiorul macrofagelor și acționînd și asupra germenilor fagocitați de acestea. Difuzează la fel și în cavitatea pleurală și în l.c.r., ceea ce o face activă în meningitele tbc, fără a necesita injectarea ei intrarahidiană.

INH suferă în organism un proces complex de metabolizare (biotransformare), constînd mai ales într-o acetilare în ficat; numai 1/3 din cantitatea ingerată rămîne sub formă activă de INH liberă sau de izonicotinoil hidrazonă și se elimină ca atare. În 30—40% din cazuri, acetilarea este atît de puternică încît nivelul INH din sînge (la dozele uzuale) scade sub pragul concentrației active. Acest fenomen de „inactivare rapidă" a INH (Hughues) cu determinare farmacogenetică, considerat un timp ca factor de îngrădire a eficienței preparatului, s-a dovedit a nu avea (la dozarea actuală) o semnificație clinică deosebită decît în anumite cazuri, în special în administrările intermitente (2/7 și 1/7), cînd creșterea dozei apare justificată.

Precizarea tipului de inactivator rapid sau lent se face prin dozarea INH-emiei sau, practic, prin teste urinare, cum este cel cu vanadat de Na sau de Amoniu (Păunescu-Buzescu).

Rifampicina (Rifadin, Rimactan, Rifaldazin, Sinerdol ș.a.) este un derivat de rifamicină SV preparată din *Streptomyces mediteranei* (1957). Semisinteza ei a fost realizată de Sensi și Maggi în anul 1965, formula chimică fiind *3—(4) metil—1 — piperazinil—iminometil*. Este un drog de primă mînă, cu spectru de acțiune mai larg, dar cu o eficiență foarte ridicată (bactericidă) asupra bK extra- și intracelulari, comparabilă cu a INH, chiar superioară acesteia prin faptul că drogul acționează mai prompt și nu numai asupra germenilor în multiplicare intensă, ci și asupra celor cu multiplicare mai lentă sau intermitentă. Este activ în plus și asupra micobacteriilor atipice.

Se folosește astăzi ca drog de bază în regimurile moderne intermitente și de scurtă durată. Inconvenientul principal constă în faptul că este mai greu accesibilă în unele țări (din cauza costului ridicat).

CMI *in vitro* este 0,01—5 mcg/ml (sub 0,2 mcg/ml). *In vivo* 10—20 mg/kg echivalează cu 4 mg/kg INH. În asociație cu INH are o acțiune sterilizantă 100% după 4 luni de tratament, singura asociație cu acest efect demonstrată experimental (33).

La om doza minimă activă este de 5 mg/kg; doza minimă eficace 10—15 mg/kg, 600 mg sau chiar 450 mg, în administrarea zilnică și 900 mg (chiar 600 mg) în cea intermitentă 2/7 (1 200 mg în administrarea 1/7). Cu aceste doze se realizează o concentrație sanguină de 8—12 mcg/ml la 2—4 ore scăzînd la 1 mcg/ml după 12 ore. CMD este foarte ridicat (de 75 ori), ca și în cazul INH.

Prezintă particularitatea metabolică a unui „ciclu enterohepatic“ care permite menținerea unei concentrații active timp mai prelungit. Difuzează, ca și INH, rapid în țesuturi (în plămîn se obțin concentrații mai mari decît în sînge), în pleură și în lcr. Se elimină relativ lent prin bilă și urină, aproximativ 50—60% în 24 de ore. Principalul metabolit al RMP, 25-o-dezacetil RMP, are o acțiune similară, fără ciclu enterohepatic.

Din rifamicina SV au mai fost izolați și alți derivați cu eficiență similară cu a RMP sau chiar ușor superioară, cum este preparatul Sinerdol-EH experimentat în Institutul de ftiziologie (44).

Streptomicina este un antibiotic *stricto sensu* din grupul aminoglicozidelor *(N-metil-L-glicozamido-L-streptozido-streptidină),* extras din ciuperca *Streptomyces grisaeus* de Waksman (1943), cap de serie a unor alte numeroase preparate similare. La noi se extrage (la Iași) din *Streptomyces globisporus.*

În practică se utilizează sulfatul sau clorhidratul de SM, preferabil pantotenatul de SM (Streptotenat, Strepancil), cu 20% pantotenat, 80% sulfat, cu toxicitate pe nervul acustico-vestibular mai redusă. Dihidrostreptomicina, fiind toxică sub acest aspect, nu se mai utilizează.

SM are un spectru de acțiune mai larg decît INH, dar o acțiune antituberculoasă mai redusă. *In vitro,* în concentrație medie de 0,09 mcg/ml are o acțiune bacteriostatică; în concentrații înalte (50 mcg/ml) devine bactericidă. *In vivo,* titrul bacteriostatic este de 5 mcg/ml, concentrația bactericidă neputînd fi decît rar realizată.

În clinică doza actuală este de 1 g pe zi, în două injecții i.m. de 0,5 g sau, preferabil, într-una singură, atît în administrarea zilnică, cît și în cea intermitentă (2/7), dozele mai mari de 1 g pe zi putînd să devină toxice. La copil 20 mg/kg, tot i.m. (*per os,* în intestin, nu se resoarbe). Cu doza de 1 g/zi se realizează un vîrf de concentrație sanguină de 40—50 mcg/ml, adică cvasibactericidă, dar numai pe o scurtă durată, scăzînd la 10—15 mcg/ml pînă la 12 ore. CMD este de 38. Difuziunea în țesuturi este mai lentă și mai slabă decît în cazul INH. Nu acționează decît la pH ușor alcalin, fiind inactivată (mai mult de 50%) de acidul dezoxiribonucleic eliberat din distrugerea bK în leziunile cavitare cu populație micobacteriană abundentă (Middlebrook). Din același motiv nu acționează decît asupra bK extracelulari (nefagocitați). În lcr nu se realizează decît o concentrație insuficientă de 1—2 mcg/ml. Drogul nu se mai administrează intrarahidian și din cauza complicațiilor nervoase ce le poate produce. Se elimină prin urină (prin filtrare glomerulară fără reabsorbție tubulară), de aceea trebuie evitat la insuficienții renali (vîrstnici cu scleroză renală).

SM este mai larg folosită ca drog de asociație cu INH sau cu RMP, cu indicație particulară în tuberculozele diseminative, nu mai mult de 3 luni zilnic sau 6—9 luni intermitent (90 g).

Pirazinamida (Piraldina, Aldinamida) este o amidă a acidului pirazinoic (Kushner, 1952), neglijată o perioadă de timp, dar reconsiderată în ultima vreme, în special de autorii englezi, pentru unele calități pe care nu le au alte antituberculoase.

In vitro și *in vivo* acțiunea PZM este relativ slabă. În asociație cu INH s-a demonstrat însă a avea (la șoareci) o acțiune net bactericidă superioară altor asociații (16, 32). În clinică apare mai eficace decît *in vivo*, avînd o acțiune optimă la pH ușor acid și asupra germenilor intracelulari și, demn de reținut, și asupra germenilor cu multiplicare lentă. CMD este de 5—10.

Se administrează în doza zilnică de $2^{1}/_{2}$ g (30—40 mg/kg), în asociație cu alte tuberculostatice, în special cu INH și SM în tratamentele inițiale sau cu ETM, CS în retratamente. Se pretează și la administrare intermitentă (3—4 g, 2/7) ca al 3-lea sau al 4-lea drog, dar indispensabil pentru acțiunea sa asupra germenilor semidormanți. În caz de intoleranță la PZM se folosește derivatul acesteia, marfazinamida.

Ethambutolul (Tibutol, Miambutol etc.) cu formula chimică *2,2 (etildiamino)-di-1-butanol-dihidroclorocid* (isomer dextrogir) a fost sintetizat de Wilkinson în anul 1961. Valoarea lui a fost și este încă controversată. *In vitro* este bacteriostatic la titrul de 1—5 mcg/ml. Este activ și față de micobacteriile atipice. *In vivo* în doze de 50—100 mg/kg determină debacilizări totale în 25 de zile. În clinică produce o inhibiție a multiplicării bK de tip retardat, după 24 de ore, fără o acțiune net bactericidă.

Se administrează zilnic 20 mg/kg și intermitent (2/7) 40 mg/kg, obținîndu-se o concentrație sanguină de 3—5 mg/ml timp de 6 ore. CMD este mai redus: 4,7. Are o difuziune bună în țesuturi, inclusiv în lcr. Se elimină în urină, $50^{0}/_{0}$ nemodificat.

Se folosește în tratamentele de reluare, în cazuri cu polirezistență, dar și în regimurile inițiale, ca echivalent al SM și substituent superior al PAS.

Etionamida (Nizotin, Trecator, Tebeform, Rigenicid ș.a.), o tionamidă a acidului α-etilizonicotinic (Lieberman, 1956), are o acțiune mai slabă *in vitro*, dar echivalentă cu a SM *in vivo*. În clinică contează astăzi ca un drog de rezervă pentru retratamente în cazuri cu rezistență la drogurile majore. În unele țări (francofone) din Africa se folosește și ca al 3-lea drog în regimurile inițiale. Se dă în doza zilnică de 1 g *per os* (la copii 20 mg/kg). Nu se pretează la administrare intermitentă. Difuzează rapid realizînd o concentrație sanguină de 5 mcg/ml cu un CMD de 6,1.

Derivatul *protionamidă*, ceva mai bine tolerat digestiv, nu prezintă alte avantaje.

Cicloserina (Tebemicin, Farmiserin, Oxamicin etc.) cu formula *0-4 amino-3-isoxazolidina*, antibiotic extras din *Streptomyces orhidaceus* sau *gariphalus* (Kurosawa, 1952), are un spectru de acțiune mai larg, cu un titru tuberculostatic *in vitro* de 5—20 mcg/ml, dar fără acțiune evidentă antibacilară *in vivo*.

În clinică este în schimb activă în doza de 0,750 mg—1 g (cu dozare progresivă începînd cu 0,250 g), realizînd concentrații sanguine de 15—20 mcg/ml, cu un CMD de 3.

Are o valoare bacteriostatică comparabilă cu a ETM și se folosește împreună cu acesta în cazurile cu chimiorezistență.

Derivatul *Terizidon* (terivalidină) este preferat pentru toleranța sa mai bună.

Kanamicina (Rezistomicin, Kanno), extrasă din *Streptomyces kanamiceticus* (Umezawa, 1955), se folosește sub formă de sulfat de kanamicină pentru acțiunea sa tuberculostatică (*in vitro* 2,5 mcg/ml) similară cu a CS, în regimuri de retratament. Doza clinică este de 1 g iv., atît zilnic, cît și intermitent (2/7), realizînd un CMD de 59 (la copii 15—20 mg/kg).

Viomicina (Viocin, Floridocin, Vionactan) extrasă din *Streptomyces puniceus* sau *Str. floridae* (Maeyer, 1946), cu o acțiune *in vitro* și *in vivo* mai slabe decît a SM, se folosește în clinică în doza de 1 g zilnic sau 2/7 i.m. realizînd concentrații sanguine de 90 mcg/ml după o oră, 12 mcg/ml după 6 ore, cu un CMD de 4. Se dă numai în cazuri în care nu mai dispunem de alte resurse.

Thiacetazona sintetizată ca tiosemicarbazonă (TB_1) de Domagk (1942—1950) este folosită în prezent sub formula nouă (*paraacetil aminobenzaldehid tiosemicarbazona*), ca substituent al PAS în formulele clasice INH+SM+THZ aplicate încă în țările anglofone din Africa. Se dozează progresiv începînd cu 0,010 g×2/zi și crescînd la 3—7 zile pînă la doza maximă de 0,150 g/zi. Se realizează o concentrație sanguină bacteriostatică de 5—6 mcg/ml.

Celelalte tuberculostatice ieșite astăzi din uz nu mai prezintă interes.

Mecanismul de acțiune al chimioterapicelor antituberculoase este variat. INH determină o inactivare a catalazei și peroxidazei micobacteriene, blocarea ac. nicotinic, a transaminazei, fosfatazei și sistemului dehidrogenazei din metabolismul micobacterian, cu inhibiția sintezei ADN și blocarea sintezei ARN și a ac. micolic. În consecință, se produc alterări profunde ale peretelui celular, cu condensarea componentelor citoplasmatice și coagularea ADN, alterarea nucleului, a mezosomului, apariția de vacuole și granulații citoplasmatice, modificări incompatibile cu supraviețuirea germenului.

RMP inhibă în mod special activitatea ARN-polimerazei, constituind cu ea un complex care blochează sinteza ARN (ADN dependent) și inhibînd prin aceasta transmisia informației genetice în celula bacteriană și pînă la urmă sinteza proteinelor în ribozomi. Se produc astfel (după 24—48 de ore) alterări evidente (ultrastructurale) citoplasmatice și ale structurii ribozomilor care iau un aspect granular, cu menținerea nucleului, membranei citoplasmice și a peretelui celular. După 72 de ore citoplasma, inclusiv membrana citoplasmică sînt aproape complet lizate. Se produc deteriorări pregnante ale mezozomilor, cu anihilarea proceselor oxido-reductoare, esențiale pentru replicarea ADN și pentru sinteza peretelui celular.

Celelalte droguri acționează prin mecanisme similare, dar de mai mică intensitate, care nu duc întotdeauna la distrugerea celulei bacteriene, ci doar la inhibarea multiplicării ei.

Asociațiile folosite în diversele regimuri antituberculoase pot să aibă o acțiune sinergică (secvențială), adițională (nonsecvențială) sau indiferentă (Trnka).

Chimiorezistența germenilor constituie un impediment important în aplicarea și eficiența tratamentelor.

Ea se produce de obicei prin selecționarea și multiplicarea mutanților rezistenți (la diverse droguri), care se găsesc în populația sălbatică micobacteriană abundentă (peste 10^6). Se consideră că o populație micobacteriană de 10^6, a devenit rezistentă atunci cînd prezintă mai mult de 10 000 mutanți rezistenți la 0,2 mcg/INH, 40 mcg/RMP, 4 mcg/Sm etc.

Rezistența *primară* prezentă înainte de orice tratament, se întîlnește cu o frecvență de 6—10% (la noi 7,6%) de spute testate (aprox. 4‱), avînd, în general, o influență minimală asupra eficienței tratamentelor, mai ales în cazul regimurilor forte, moderne, cu 3—4 droguri (inclusiv RMP).

Rezistența *secundară* se instalează după tratamente insuficiente, neregulate, cu o frecvență de 30—50% din cazurile rămase pozitive după

4—6 luni de tratament, mai puţin în cazurile recidivate ulterior (după o primă negativare cu regimurile actuale). Ea are o semnificaţie prognostică mai gravă, creînd dificultăţi reale în tratarea şi negativarea bolnavilor, mai ales dacă interesează drogurile de bază (INH, RMP, SM, PZM).

Instalarea rezistenţei depinde de factori multipli: de tipul de micobacterie, fiind mai rapidă în cazul m. bovini şi atipici; de proporţia iniţială de mutanţi rezistenţi, fiind mai rapidă în cazul unor proporţii mai ridicate (un mutant la o populaţie de 10^3 rezistent la VM, PZM, ETM, CS etc. un mutant la 10^6 rezistent la INH, SM, EMB, KM, un mutant la 10^8 rezistent la RMP etc.); de magnitudinea populaţiei micobacteriene (populaţiile foarte abundente, cu peste 10^9 conţinînd mai mulţi mutanţi rezistenţi); de tipul de metabolism al unor chimioterapice (mai lentă la „inactivatorii rapizi" ai INH); de tipul anatomic al leziunii tuberculoase (mai rapidă în leziuni cavitare cu floră abundentă); de regimurile aplicate şi de corectitudinea aplicării lor, care pare a fi elementul cel mai important.

Micobacteriile rezistente la drogurile antituberculoase, în special la INH şi/sau RMP, îşi modifică caracterele culturale (creştere disgonică, colonii de tip S), pierd însuşirea de a elabora catalaza (devin catalazo-negative), ca şi patogenitatea şi virulenţa pentru animalele de laborator (cobai, iepure).

În clinică, tuberculozele cu bK rezistenţi sînt la fel de grave ca şi cele cu bK sensibili, chiar mai grave sub aspectul rezolvării terapeutice. Riscul de infecţie a contacţilor în focarele cu bK rezistenţi la INH, RMP este însă mai redus, ceea ce pledează în sensul unei scăderi a patogenităţii şi pentru om (48).

Rezistenţa bK se determină curent prin ABG, considerîndu-se rezistenţi germenii care se dezvoltă pe medii cu antituberculoase în aceeaşi proporţie ca şi martorii (pe medii fără antituberculoase) la titruri variabile: 0,5—1 mcg/ml pentru INH; 2—10 mcg/ml pentru SM; 30—40 mcg/ml pentru RMP; 1—10 mcg/ml pentru EMB etc. (metoda concentraţiilor absolute). La testarea prin metoda proporţiilor (Canetti), se consideră rezistenţi bacilii care cresc în anumite „proporţii critice" la „concentraţii critice", diferite pentru fiecare drog antituberculos: 1% la 0,2 mcg/ml sau 0,1% la 1 mcg/ml în cazul INH; 1% la 20 mcg/ml şi 1% la 40 mcg/ml în cazul RMP, ş.a.m.d. (tabelul II).

Datele de laborator nu corespund întotdeauna cu cele clinice, unele populaţii sau fracţiuni de populaţie micobacteriană avînd false rezistenţe (în special bi- şi polirezistenţe) sau prezentînd fenomenul de *persistenţă* (sau supravieţuire), graţie căruia, deşi germenii apar sensibili la antituberculoase nu sînt totuşi influenţaţi de acestea (au o „rezistenţă clinică").

Rezistenţele au o semnificaţie cu atît mai rezervată, cu cît interesează cu precădere preparatele majore (INH, RMP, etc.), cu cît se referă la un număr mai mare de droguri (polirezistenţe), cu cît interesează o proporţie mai mare de germeni (rezistenţe totale sau cvasitotale). Rezistenţele încrucişate (de ex. bK rezistenţi la VM sînt *ipso facto* rezistenţi şi la KM) se întîlnesc mai rar în clinică. Există şi aşa-numite „rezistenţe

Tabelul II

Criterii de apreciere a rezistenței micobacteriilor tuberculoase prin metoda proporțiilor (după Viorica Bogdănescu, 1981)

Nr. crt.	Drogul	Concentrația critică mcg	Proporția critică %	Obs.
1.	Izoniazida	0,2 1	1 0,1	
2.	Rifampicina	20 40	1 1	
3.	Streptomicina	4 10	10 1	
4.	Ethambutol	2 5	1 0,1	
5.	Etionamida	20 30	20 10	
6.	Cicloserina	25	50—100	
7.	Kanamicina	20	10	
8.	Viomicina	20 30	100 10	
9.	PAS	1 10	1 0,1	

tranzitorii“, care apar înainte de negativarea la culturi și care nu implică nici o schimbare de tratament (30). Rezistența instalată nu este reversibilă.

REGIMURILE UZUALE DE CHIMIOTERAPIE ANTITUBERCULOASĂ

Din cauza atît a chimiorezistenței, cît mai ales din motive de potențare a efectelor bactericide, drogurile antituberculoase nu se aplică niciodată singure, ci în *diverse asociații* sau *regimuri*, ale căror variante se numără cu sutele.

Regimurile actuale (moderne) se deosebesc de cele zise „clasice“, care se aplicau cu 10—15 ani în urmă și se mai aplică în unele țări și în prezent (cu INH, SM și PAS, sau EMB sau ETM sau THZ), prin faptul că folosesc și droguri mai noi, cum este RMP (de mare eficacitate), PZM (cu acțiune specifică asupra bK semidormanți), EMB (substituent superior al PAS); au o durată mai scurtă de aplicare (9 sau chiar 6 luni în loc de 12—18 luni); includ o fază mai intensă de 2—3 luni cu un număr mai mare de droguri (3—4) în aplicare zilnică, urmată de o fază de aplicare intermitentă (2 zile pe săptămînă) a unui număr mai redus de droguri și mai puțin forte.

Cum au demonstrat-o cercetările din Institutul de ftiziologie aplicarea *de la început* intermitentă a regimurilor forte actuale, chiar a celor de scurtă durată, duce cu mai puține eforturi (inclusiv economice) la aceleași rezultate (6). În plus regimurile moderne se pretează mai bine la *standardizare* și aplicare ambulatorie strict supravegheată și integrată (la nivelul rețelei generale), ceea ce ușurează foarte mult acoperirea corectă a tuturor cazurilor care necesită tratamentele respective.

Regimurile folosite în prezent în diverse țări tehnic avansate includ o *primă fază* de atac de 2—3 luni cu INH și RMP, asociate sau nu și cu EMB sau SM sau PZM (regimuri triple) sau cu SM și PZM (regimuri cvadruple), în administrare zilnică (sau intermitentă) și o *a doua fază* de consolidare de 6—9 luni (sau chiar mai mult) cu INH asociată cu RMP sau cu SM sau EMB (regimuri duble), mai rar în asociații triple.

Mai nou s-au studiat și introdus (în unele țări) regimuri de durată mai scurtă, 8—9 luni sau chiar de 6 luni, incluzînd obligatoriu INH și RMP pînă la 6 luni. Sînt de menționat diversele variante puse la punct de *British Medical Research Council* și colaboratorii din Africa de Est și Hong Kong (31), și care au stat și la baza experimentărilor din țara noastră.

Administrarea intermitentă (2/7 sau 3/7 mai rar 1/7) se bazează pe punerea în evidență a „postefectului“ principalelor antituberculoase (INH, RMP, SM, PZM, EMB), adică pe prelungirea acțiunii lor încă 3—6 zile după eliminarea din organism. Acest postefect, datorat fixării drogului pe celula bacteriană, este cu atît mai evident, cu cît în momentul administrării s-a realizat o concentrație mai înaltă și un timp de expunere al bK mai lung la drogul respectiv (printr-o doză unică mai ridicată).

Acțiunea bactericidă a drogurilor de bază se exercită asupra majorității populației micobacteriene aflate în faza de multiplicare logaritmică, în interval de 3—4 zile. Fracțiunile cu multiplicare mai lentă sau intermitentă sînt influențate în special de RMP, PZM. Fracțiunea „dormantă“ sau în stare de quiescență, asimilată mai nou cu „formele L“ de bK (36), nu este influențată aproape deloc (persisteri), ea reprezentînd sursa viitoarelor recidive (într-o proporție redusă de cazuri).

La noi în țară în cazurile aflate la prim tratament se aplică în prezent două *regimuri standardizate bifazice*, 3 luni în staționar și 6 luni ambulator (reglementate și prin Ord. M.S. 1 din 1982):

I. un prim regim cu RMP pentru cazurile abundent bacilifere, cu bK pozitiv la microscopie:

INH+RMP+EMB 2/7, 3 luni, urmat de INH+SM (EMB), 2/7 încă 6 luni;

II. un al doilea regim fără RMP, pentru cazurile paucibacilare, cu bK pozitiv numai la culturi sau chiar cu bK negativ:

INH+SM+EMB 2/7, 3 luni, urmat de INH+EMB (SM) 2/7 încă 6 luni.

Aceste regimuri prezintă avantajul că folosesc RMP cu economie, numai în cazurile strict indicate și pe perioada necesară, permit administrarea intermitentă strict supravegheată a drogurilor de la începutul tratamentului, sînt bine tolerate, scurtează perioada de incapacitate de muncă și au o eficacitate similară sau superioară regimurilor clasice din trecut și din prezent. Ele sînt aplicabile în 85% din cazurile de tuberculoză, în rest stabilindu-se regimuri individualizate, în care se ține seama de rezistența bK, intoleranța la anumite droguri etc. La copii se folosesc regimuri ușor modificate (Ord. 1 M.S. 1982).

În tratamentele *de reluare* sau de releu (retratament) în cazurile de eșec al tratamentelor inițiale mai vechi, cazuri trecute în cronicitate, cu germeni rezistenți la INH și SM, se aplică regimul quadruplu, standardizat și el, cu INH+RMP+SM+PZM 2/7 sau regimuri individualizate cu RMP plus droguri din categoria de rezervă (ETM, CS, VM, PZM etc.). Eșecurile, respectiv recidivele, după tratamentele mai noi (standardizate) se produc de obicei cu bK sensibili, ceea ce permite rezolvarea lor, în cele mai multe cazuri, cu aceleași regimuri standardizate cu RMP (menționate mai înainte).

Rezultatele chimioterapiei sînt foarte bune și constau în negativarea durabilă a sputei la culturi în 93% la primul tratament și în 90% la retratamente. Ele depind însă de corectitudinea tratamentelor, în funcție la rîndul ei de toleranța drogurilor și de organizarea tratamentelor strict supravegheate (TSS) din teren.

În momentul de față, pentru a remedia unele cauze de eșec, se studiază (în fază pilot) posibilitatea introducerii unor regimuri de scurtă durată (în total 6 luni) bazate în prima fază (3 luni) pe asociația quadruplă INH+RMP+SM+PZM 2/7, iar în a doua fază pe asociația dublă INH+RMP sau triplă INH+SM+PZM. Introducerea lor în rutină necesită încă o urmărire a rezultatelor tardive pe o perioadă de minimum 2—3 ani.

Toleranță. Reacții adverse. Ca toate antibioticele și drogurile antituberculoase dau reacții adverse diferite într-o proporție de aprox. 30%, dar care numai în 5% impun schimbarea tratamentului.

Reacțiile adverse au o simptomatologie variată, constituind o veritabilă „a doua boală“, suprapusă tuberculozei de bază. Doza toxică supra doza terapeutică, exprimînd gradul de toleranță și securitate al medicamentelor, este de 3—4 pentru INH, 2—3 pentru RMP, 1—2 pentru ETM, SM, PZM, EMB și în jur de 1 pentru CS, KM, VM, THZ etc.

Între reacțiile adverse mai importante sînt de reținut:

a) *tulburări nervoase:* afectarea perechii a VIII-a craniene cu hipoacuzii pînă la surditate (SM, KM, VM în tratamente prelungite); se previne parțial cu ac. pantotenic (pantotenat de SM) și impune control periodic audiometric în cursul tratamentului. Se evită SM în caz de hipoacuzie, scleroză renală la vîrstnici ș.a. Radiculonevritele periferice după INH sînt astăzi foarte rare. Se previn cu vit. B_6 asociată la INH în tratamentele de lungă durată. EMB în doze mai mari de 50 mg/kg poate să dea nevrite optice axiale retrobulbare;

b) *tulburări psihice* diverse după CS, foarte rar și după ETM, INH, la bolnavii care prezintă deja un fond psihotic latent, la etilici, epileptici, renali sau cu alte tare organice; pot fi tratate cu tranchilizante;

c) *tulburările endocrine*, de tip hipercorticism, ginecomastii după INH sînt rare și benigne; se pot produce și fenomene de hipotiroidism, de asemenea benigne, după ETM, KM ș.a.;

d) *tulburări de tip alergic* sau hiperergic (prin hipersensibilizare medicamentoasă) survin în legătură cu aproape toate preparatele, mai ales după SM, INH, RMP ș.a. Necesită întreruperea și reluarea tratamentului după desensibilizări prealabile și cu ajutorul corticoterapiei, în doze descrescînde, concomitent cu dozele crescînde din drogurile interesate. Se cunosc și cazuri fatale, prin șoc anafilactic; de aceea trebuie stabilită (prin anmneză) starea alergică a bolnavului și făcute testări prealabile ale hipersensibilității la tuberculostatice.

După RMP în doze mari, intermitente, survin tulburări de hipersensibilitate de un tip special (Flu-syndrome), care impun sistarea și reluarea cu prudență a tratamentului, cu doze moderate, zilnice; la tarații renali se întîlnesc și aspecte grave de insuficiență renală acută (cu blocaj renal), necesitînd dializă;

e) *tulburări gastrointestinale* sînt mai rar întîlnite astăzi după ETM, THZ și se atenuează prin administrarea în doză unică și concomitent cu metoclopramida (Primperan, Reglan);

f) *tulburări hepatice* sînt relativ mai frecvente la tarații hepatici, după ETM, PZM (5%), RMP asociată cu INH, cu ictere în 0,1% și dacă apar se sistează drogul respectiv. Se controlează transaminazele, care sînt în general crescute în aceste cazuri.

Alte tulburări. Mai rar se pot produce și tulburări în metabolismul proteic, tulburări electrolitice (prin aldosteronism), hipovitaminoze C, B_6, PP, B_2, tulburări renale (albuminurii, cilindrurii, microhematurii) în special la cronicii tarați; tulburări cardiocirculatorii (hipertonii, aritmii); tulburări hematologice (anemii, leucopenii, purpură trombocitopenică după INH, RMP, tulburări de disbacterioză în flora habituală cu instalarea unor micoze secundare cu *Candila albicans, Aspergillus fumigatus* ș.a.

Profilaxia reacțiilor adverse se face prin anemneză (existența unor reacții anterioare) și testînd la timp toleranța bolnavilor, aplicînd dozele corecte și folosind, unde este cazul, medicația corectoare (corticoterapie, vitamine B_6, PP etc.).

Medicații adjuvante. Dintre multiplele medicamente recomandate ca adjuvante ale chimioterapiei antituberculoase este de reținut în special *corticoterapia* cu Prednison sau Prednisolon, pe durate scurte (2—3 săpt.), în formele diseminative grave (granulia asfixică, granulia cu meningită etc.) și, în cazurile cu componentă masivă exsudativă (pleurezii, bronhopneumonii ș.a.). Facultativ ea poate fi folosită și în alte forme, accelerînd rezorbția și prevenind sechelele cu sindrom posttuberculos.

Se pot administra de asemenea ca adjuvante vitamine C, B_6, PP, în funcție de carențele existente.

Alte metode de tratament. *Cura de repaus* clasică rămîne indicată în cazurile febrile, cu leziuni extinse, cronicizate, cu boli asociate, dar este relativă în cazurile care se ameliorează rapid sub chimioterapie.

Pneumotoraxul artificial se aplică extrem de rar, în cazuri cu leziuni limitate, cu pleura liberă, care nu cedează la chimioterapie sau cu indicație hemostatică. Se folosește aparatul Kuss și ace simple cu mandren. Se introduc în cavitatea pleurală cantități moderate de aer (300—600 ml) la presiuni negative (—2—4 cm apă) la interval de o săptămînă

Toracoplastia se folosește de asemenea extrem de rar, în cavernele apicale voluminoase, care nu cedează la chimioterapie și nu se pretează la rezecție.

Pneumotoraxul extrapleural sau extramusculoperiostal poate fi de asemenea folosit în cazuri speciale sau în scop hemostatic.

Rezecțiile pulmonare își găsesc relativ mai frecvent indicații în cazurile cu caverne sau tuberculoame active, rezistente la chimioterapie (lobectomii) sau în caz de fibrotorax activ sau plămîn distrus (pneumonectomii). Detaliile sînt date în tratatele de chirurgie toracică (12, 14).

PROFILAXIA TUBERCULOZEI PULMONARE

Profilaxia tuberculozei pulmonare, care reprezintă focarele cele mai importante de răspîndire a bolii, se confundă cu profilaxia tuberculozei în general. Ea constă în aplicarea sistematică, în cadrul unui *program național pe termen lung,* a unor măsuri de depistare a cazurilor de tuberculoză și a celor cu risc crescut de îmbolnăvire, dublate de măsuri de rezolvare (prin chimioterapie) a cazurilor de boală și de prevenire a infecțiilor și îmbolnăvirilor la grupele de populație cu risc crescut și pe cît posibil la întreaga populație.

Măsuri de depistare. *Depistarea infecțiilor* tuberculoase, se face prin testări tuberculinice intradermice (IDR) cu 0,1 ml PPD-IC 65 2 UI, alergia cutanată (evidentă după 72 de ore) fiind o expresie a alergiei generale a organismului, respectiv a existenței unei infecții tuberculoase. Testările IDR se aplică sistematic la copiii planificați pentru vaccinarea BCG, la copiii 1—5 ani care intră în colectivități de copii, la contacții din focarele de tuberculoză, la toți copiii internați în unitățile de pediatrie. Anergicii (IDR $\leqslant 9$ mm) considerați practic neinfectați, sînt de obicei vaccinați BCG. Cu alergicii (IDR $\geqslant 10$ mm) se procedează diferențiat.

La copii, în special la copilul mic, prezența infecției (IDR $\geqslant 10$ mm) implică și riscul unei tuberculoze active de primoinfecție. Din acest motiv copiilor preșcolari care prezintă o IDR netă (> 10 mm), ca și elevilor cu IDR > 15 mm (fără cicatrice vaccinală) li se practică și un control radiologic. Dacă se constată modificări (elemente de complex primar) se aplică chimioterapie, dacă nu — chimioprofilaxie.

În țările cu prevalență ridicată de infecții cu micobacterii atipice, care dau o alergie încrucișată, se pot face diferențieri prin testări comparative cu senzitine preparate din m. atipice.

Depistarea cazurilor patente de tuberculoză se face prin metoda combinată a controlului radiologic (de obicei RF) și bacteriologic (microscopie și cultură pentru bK), aplicate în primul rînd la cazurile cu simptome respiratorii (tuse, expectorație) persistente (de mai mult de patru săptămîni), în al 2-lea rînd la grupele de populație cu risc crescut de îmbolnăvire sau de recidivă (contacţi, purtători de leziuni minime ftiziogene, foşti pleuretici, foşti bolnavi din „fişierul pasiv" insuficient trataţi sau aflaţi în condiţii precare, muncitori în special tineri de pe şantierele de construcţii, personalul din unităţile de tuberculoză, diabetici, foşti ulceroşi cu stomac rezecat, etilici ş.a.), în fine la populaţia care necesită examinări în diverse ocazii (căsătorie, serviciu militar, angajări, permise de conducere auto, donare de sînge etc.).

Examenul RF periodic (cel puţin odată pe an) se aplică şi persoanelor aşa-zise *periclitante*, care, în cazul cînd se îmbolnăvesc, expun la infecţie un număr mare de copii (sau adulţi) în jurul lor, cum sînt: personalul din şcoli, din sectorul alimentar, agrozootehnic, de aprovizionare cu apă etc. Se fac de asemenea „depistări integrale" RF ale populaţiei dintr-un teritoriu, dar numai pe teritorii limitate (comune, sectoare ale unor judeţe) cu prevalenţă ridicată de tuberculoză şi indicaţii epidemiologice speciale.

Metoda RF în ansamblu duce la descoperirea unor cazuri noi de tuberculoză, de obicei cazuri cu leziuni limitate, în 0,5—1‰ din examinaţi.

Cazurile cu leziuni mai avansate, cu instalare rapidă sînt depistate mai mult pe baza simptomelor, prin examen radioscopic (radiografic) şi bacteriologic, în unităţile spitaliceşti la care se adresează.

În cadrul integrării acţiunilor de depistare, controlul radiologic-bacteriologic al simptomaticilor respiratori detectaţi activ la nivelul circumscripţiilor sau prezentaţi spontan, trebuie să se poată face, nu numai la nivelul unităţilor de specialitate ci şi al tuturor unităţilor de medicină internă, boli infecto-contagioase, pediatrie (în cazul copiilor) ş.a. Investigaţia bacteriologică trebuie făcută cu acurateţă (v. cap. resp.), altfel rezultatele ei putînd mai mult să deruteze decît să ajute.

În numeroase ţări (în curs de dezvoltare) examenul bacteriologic al sputei pentru bK se efectuează direct la simptomaticii respiratori, fără a mai face un triaj prealabil prin RF.

O metodă practică pentru recrutarea cazurilor cu risc crescut de infecţie şi îmbolnăvire şi la care controlul radiologic-bacteriologic duce la descoperirea unui număr mai mare de cazuri de boală (deci la scăderea costului unui caz depistat) este *ancheta epidemiologică de filiaţiune*, ascendentă (de la contactul îmbolnăvit la sursa de infecţie) sau descendentă (invers) sau combinată „în zig-zag", pe un areal suficient de larg pentru a cuprinde totalitatea sau cvasitotalitatea cazurilor implicate. Asemenea anchete amănunţite intră astăzi în obligaţia specialiştilor ftiziologi, epidemiologi, pediatri, medici generalişti, în toate cazurile de noi infecţii şi îmbolnăviri de tuberculoză, şi *a fortiori* în cazurile de microepidemii tbc în colectivităţi. Cazurile de tuberculoză depistate prin indiferent ce metodă se declară la noi în mod obligatoriu în 24 de ore la dispensarele (cabinetele) tbc teritoriale, care le transmit lunar şi Institului de ftiziologie. Cazurile grave la copii sau apariţia a mai mult de două cazuri într-o colectivitate se anunţă şi telefonic la CSA şi la Institutul de ftiziologie pentru investigaţii speciale.

Măsuri de profilaxie. Cele mai importante metode şi măsuri de profilaxie a tuberculozei aplicate în prezent şi care tind să întrerupă lanţul epidemiologic al infecţiei tbc într-una sau mai multe din verigile sale principale sînt: chimioterapia anti tbc standardizată strict supravegheată, vaccinarea BCG şi chimioprofilaxia cu INH.

Chimioterapia privită nu numai ca metodă curativă de vindecare a unor bolnavi de tuberculoză, ci şi ca metodă *profilactică* primordială, realizează actul cel mai important în combaterea unei boli transmisibile, care este lichidarea surselor de infecţie şi deci a posibilităţilor de transmisie a infecţiei în colectivitate. În afară de ceea ce s-a spus la capitolul tratamentului, subliniem necesitatea asigurării unei aplicări cît mai riguroase şi mai corecte a acestei metode, de la care se poate aştepta într-un timp mai scurt o asanare completă a focarelor de extindere a tuberculozei în teritoriu şi în consecinţă o scădere a incidenţei infecţiilor şi îmbolnăvirilor viitoare. Experienţa din toată lumea, inclusiv de la noi din ţară, arată în prezent în mod neîndoielnic acest lucru.

Vaccinarea BCG, pusă la punct de Calmette şi Guérin în anul 1921, introdusă la noi de I. Cantacuzino şi elevii săi în anul 1925, este menită să prevină îmbolnăvirile de tuberculoză, la nivelul unei alte verigi principale a procesului epidemiologic tbc, care este populaţia receptivă, conferindu-i acesteia în mod artificial o rezistenţă sau imunitate crescută faţă de infecţia tuberculoasă. O vaccinare care să dea o imunitate absolută ar fi ideală, pentru că ea ar putea face inutile celelalte măsuri de profilaxie; vaccinarea BCG nu realizează însă decît o protecţie relativă (între 30—80%, cu durată de cîţiva ani) şi aceasta numai în cazurile vaccinate corect, care, pe plan mondial nu ating nici jumătate din populaţia eligibilă.

Tehnica vaccinării BGC folosită în prezent este cea intradermică, cu vaccin liofilizat preparat de Institutul Dr. I. Cantacuzino după sistemul seed-lotului (sămînţă primară reînnoită la intervale de 5—6 ani), conţinînd 4—5 milioane de germeni vii la 1 mg vaccin. Se introduc 0,1 mg vaccin strict intradermic în treimea superioară a braţului, realizîndu-se o papulă cu diametrul de 5—6 mm, în toate cazurile testate prealabil prin IDR şi avînd o reacţie negativă ($\leqslant 9$ mm).

În ţara noastră prima vaccinare se face la nou-născuţi, de obicei în maternitate, în primele 8 zile de la naştere sau la domiciliu pînă în a 60-a zi. În unele ţări cu prevalenţa infecţiei tbc la 7 ani sub 2% se preconizează prima vaccinare la 6—7 sau chiar la 12—13 ani.

Revaccinările ulterioare se fac la 5—10 luni de la naştere (cînd sînt prinşi şi copiii fără cicatrice vaccinală sau „scăpaţi“ de prima vaccinare), la 6—7 ani (clasa I-a), 13—14 ani (clasa VIII-a), 17—19 ani (elevi, studenţi an I, recruţi), contacţi anergici pînă la 20 ani. În teritoriile cu prevalenţă tbc ridicată s-a preconizat şi o revaccinare la vîrsta de 3 ani (Ord. 1 M.S./1982). Nu se vaccinează decît subiecţii cu IDR negativă ($\leqslant 9$ mm). Contraindicaţiile şi complicaţiile sînt minore.

Deşi pe plan mondial oportunitatea vaccinărilor BCG este în momentul de faţă controversată, la nivelul endemiei tbc din ţara noastră şi în baza experienţei existente în majoritatea ţărilor europene, metoda îşi găseşte o indicaţie încă utilă, morbiditatea tbc a vaccinaţilor fiind sensibil mai redusă şi de alură mai benignă decît cea a nevaccinaţilor. Pentru a fi eficientă, metoda necesită desigur o organizare cît mai riguroasă.

Chimioprofilaxia bazată pe aplicare de obicei a INH în cazurile infectate, cu risc crescut de îmbolnăvire, se adresează unei verigi a lanţului epidemiologic specifică tuberculozei, vizînd prevenirea transformării infecţiei tbc în tuberculoză boală şi a tuberculozelor vindecate, în tuberculoze recidivate. În indicaţiile ei intră: copiii şi tinerii contacţi cu bolnavi baciliferi (grupa I dispensar), deja infectaţi (alergici sau hiperergici); copiii şi tinerii cu „viraj tuberculinic“ recent (în ultimele 12 luni); tinerii adulţi purtători de leziuni minime (sau fibrotice) cu potenţial ftiziogen; foştii bolnavi tbc cu boli asociate care cresc riscul de recidivă (diabet, silicoză, boli psihice, boli tratate cu corticosteroizi ş.a.). Facultativ se includ şi copiii şi adolescenţii hiperergici fără cicatrice vaccinală sau chiar cu cicatrice dacă au reacţii febrile, flictenulare sau necrotice. După tehnica actuală se administrează INH 15 mg/kg de două ori pe săptămînă (strict supravegheat), timp de 6 luni continuu, sau în reprize de 4 luni, cu 3 luni pauză între ele. În cazurile cu risc deosebit se dă INH+EMB.

Cu ajutorul chimioprofilaxiei corecte aplicate se realizează o scădere a morbidităţii tuberculoase de 3—5 ori în grupele cu risc crescut de îmbolnăvire menţionate.

Lupta în focar, aplicată la tuberculoză, se bazează pe utilizarea tuturor metodelor amintite mai înainte la nivelul focarelor de tuberculoză, adică al anturajului sau habitatului complex, în care există un bolnav de tuberculoză aflat în evidenţa dispensarului. Scopul ei este tot acela de a suprima transmisiunea infecţiei tuberculoase în colectivitate. Practic măsurile care se iau în orice focar de tuberculoză constau în lichidarea sursei de infecţie prin tratarea sau internarea bolnavilor baciliferi pînă la negativarea lor definitivă; controlul tuturor contacţilor şi rezolvarea lor diferenţiată în funcţie de datele IDR, radiologice şi bacteriologice; dezinfecţia curentă şi generală a spaţiului în care locuieşte sau a locuit focarul tbc; educaţia sanitară a tuturor membrilor din focar.

Lupta în focar reprezintă „microsistemul luptei antituberculoase“ (Waaler), care, prin sumare, realizează o activitate primordială în combaterea tuberculozei în teren, de aceea trebuie organizată şi efectuată cu toată răspunderea, competenţa şi perseverenţa cuvenite.

Educaţia sanitară se face în tuberculoză prin aceleaşi metode ca în toate domeniile medicinii. Scopul ei este de a trezi în populaţie convingerea necesară pentru a răspunde disciplinat la toate mobilizările şi acţiunile pe care le implică lupta antituberculoasă în teren.

Programul naţional de luptă antituberculosă. Măsurile de depistare şi de profilaxie a tuberculozei discutate, nu se aplică la întîmplare, ci în baza unei concepţii concretizate într-un program naţional bine studiat şi perseverent aplicat şi evaluat în desfăşurarea şi în rezultatele sale. Scopul programului constă în reducerea într-un ritm cît mai accelerat a „problemei tuberculozei“, adică a totalului suferinţelor umane şi pierderilor economice determinate de existenţa acestei boli de colectivitate.

La ora actuală există, pe plan mondial, diverse tipuri de programe. Programul naţional pe termen lung aprobat la noi de Consiliul sanitar superior, adaptat la condiţiile epidemiologice şi economico-sociale din ţara noastră, constă în aplicarea, în mod convergent, a tuturor măsurilor antituberculoase deja expuse, cu acordarea priorităţii măsurilor antiepidemice de depistare şi chimioterapie şi de vaccinare BCG (Ord. M.S. 1/1982).

În cadrul principiului integrării, asigurarea măsurilor prevăzute în program revine întregii rețele sanitare, sub îndrumarea tehnico-metodologică a unităților de specialitate, în care se rezolvă și problemele specifice legate de vindecarea bolnavilor.

Evaluarea rezultatelor programului național se face anual și la etape cincinale pe baza unui complex de indicatori epidemiometrici de incidență și prevalență a infecțiilor și a îmbolnăvirilor tuberculoase și de mortalitate prin tuberculoză, indicatori aflați în ultimele cincinale în continuă scădere. Evaluări speciale tehnice, operaționale și economice se fac pe fiecare acțiune antituberculoasă în parte și în linii mari și pe ansamblul programului. Ele arată justețea măsurilor, dar și necesitatea intensificării lor în viitor.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. **Anastasatu C. și colab.** — Ftiziologia, Ed. didactică și pedagogică, București, 1966.
2. **Anastasatu C., Barbu Z., Bumbăcescu N., Daniello L.** — Ftiziologia, ed. a II-a revizuită, Ed. didactică și pedagogică, București, 1966.
3. **Anastasatu C.** (sub red.) — Ftiziologia clinică, Ed. didactică și pedagogică, București, 1972.
4. **Anastasatu C., Bercea O., Kaufman S.** — Terapia tuberculozei pulmonare, Ed. medicală, București, 1973.
5. **Anastasatu C.** (sub red.) — Ftiziologia clinică, Ed. didactică și pedagogică, București, 1975.
6. **Anastasatu C., Bercea O., Corlan E. și colab.** — Trial of two intermittent short-course regimens (78 doses) in the initial treatment of pulmonary tuberculosis (original article), Tubercle. 1977, 58, 1, 1.
7. **Anastasatu C.** (sub red.) — Pneumoftiziologia clinică, Ed. didactică și pedagogică, București, 1978.
8. **Anastasatu C.** — Tuberculoza pulmonară, în Tratat de medicină internă (sub red.) prof. I. Brukner, Edit. medicală București, 1979, 51—72.
9. **Anastasatu C.** — Experiența românească privind chimioterapia antituberculoasă, Prod. farmaceutice, 1979, 3—14.
10. **Anastasatu C., Manolescu E., Bercea O., Păunescu E., Stoinescu Marina, Vasile D., Zaharescu Cornelia și colab.** — Studiu clinic controlat al eficacității unui nou preparat antituberculos (Sinerdol E. H.), Probl. tbc., 1980, XVI, 173—180.
11. **Anastasatu C., Claiciu I., Bungețeanu Gh., Mihăilescu P.** — Practica luptei antituberculoase, Ed. medicală București, 1981.
12. **Bejan L., Zitti E.** — Rezecțiile pulmonare, Ed. Acad. R.S.R., București, 1978.
13. **Bernard E.** — Phtisiologie humaine, Masson, Paris, 1946
14 **Coman C** — Tratamentul chirurgical al tuberculozei pulmonare în etapa actuală (700 cazuri operate în ultimii 10 ani), a XII-a Conf naț. de tuberc., U.S.S.M., pag. 160, București, 3—4 iunie 1980.
15. **Daniello L., Gherman Alexandra, Cosma V., Gherman G., Papilian V., Poian E., Buzilă A.** — Ficatul și rinichiul în cadrul tuberculozei ca boală generală. Cercetări de ftiziologie, 1955, 4.
16. **Dickinson J. M., Aber V. R., Mitchison D. A.** — Bacterial activity of streptomycin, isoniazid, rifampicin, ethambutol and pyrazinamide alone and in combination, against Mycobacteriul tuberculosis, Amer. Rev. resp. Dis., 1977, 116.
17. **Engel St., Pirquet Cl.** — Handbuch der Kindertuberkulose, vol. I—II, Thieme, Veb. Georg, Leipzig, 1930.
18. **Engel St., Schall L.** — Handbuch de Rontgen-Diagnostik und Therapie im kindesalter, Thieme, Veb. Georg, Leipzig, 1933.
19. **Eskenasy Alex., Nicolescu P.** — Bazele morfologice ale proceselor de vindecare sub tuberculostatice, Probl. tbc, București, 1962, 3, 39—92.

10.

MICOBACTERIOZE PULMONARE CU BACILI ATIPICI

Definiție, istoric. Micobacteriozele cu B. atipici sînt boli cu aspecte lezionale similare celor din tuberculoza pulmonară, dar determinate de specii diferite de micobacterii oportuniste sau atipice.

Primele cazuri clinice au fost semnalate de Polak și Buhler, în anul 1951. Denumirea de *micobacterioze* cu atipici a fost dată de Penso în anul 1959. Ulterior au fost studiate în detaliu, în special de autorii americani și japonezi.

Epidemiologie. Numărul speciilor de micobacterii atipice cunoscute trece în prezent de 40 și pentru sistematizarea lor s-au propus mai multe clasificații (16, 18, 10, ș.a.). Nu toate prezintă însă interes pentru patologia umană.

După clasificarea lui Runyon, curent folosită timp de două decenii, se disting patru categorii de m. atipice: 1) fotocromogene (cu pigmentare la lumină), cum sînt M. Kansasii, M. marinum ș.a.; 2) Scotocromogene (cu pigmentare și la lumină și la întuneric), ca M. aquae, M. scrofulaceum ș. a.; 3) nefotocromogene ca M. avium, M. intracelulare, M. Xenopi ș.a. și 4) cu creșterea rapidă, în 2—5 zile, de regulă nepatogene pentru om. În prezent această clasificare, încă folosită în unele locuri, a fost depășită și abandonată chiar de autor, care propune o clasificare mai simplă a tuturor micobacteriilor în: micobacterii *nepatogene* pentru om și *patogene* pentru om. Între acestea din urmă, speciile care dau micobacterioze atipice sînt: M. Kansasii, M. marinum, M. ulcerans, M. simiae, M. avium-scrofulaceum (complex), M. szulgai, M. xenopi, M. fortuitum (complex) ș.a.

Sursele din care se produc infecții cu aceste tipuri de micobacterii sînt foarte variate: diverse animale (bovine, cîini, pisici, porci) sau păsări (domestice sau sălbatice), unele produse alimentare (lapte, brînză); apele stătătoare (lacuri, bazine, piscine) sau curgătoare, ca și apele marine; unele fructe sau legume; solurile cu hidrocarburi subterane; nisipurile galeriilor din minele de cărbune ș.a. Infecțiile interumane sînt posibile, dar nu joacă un rol în epidemiologia bolilor respective.

Micobacteriile atipice, și în consecință și micobacteriozele respective, sînt mai răspîndite în S.U.A., Japonia, India, unele țări africane și europene. În S.U.A sînt afectate în special statele din sud unde infecțiile latente cu micobacterii atipice sînt chiar mai frecvente decît cele cu *M. tuberculosis.* Între 10—30% din cazurile considerate inițial ca suspecte de tuberculoză, prezintă de fapt micobacterioze cu atipici (13). În statele centrale și vestice se găsesc mai mult *M. Kansasii;* în cele sud-estice *M. avium* sau intracelulare.

În Japonia, 8—10% din tulpinile de micobacterii testate în cazuri de boală patentă sînt atipice. Pe coasta sudică a insulelor predomină *M. avium* — intracelulare, în regiunea Tokio — *M. Kansasii.*

În țările africane, mai ales sudice și centrale, se dau frecvențe între 2—5% din cazurile testate (7); în țările sud americane 1—2%. În Australia se relatează o incidență de micobacterioze cu atipici de $2^0/_{0000}$ (5). În țările europene s-au semnalat mai frecvent în Marea Britanie (în sud), în nordul Franței, în Italia de nord, U.R.S.S., Cehoslovacia, Polonia, Olanda ș.a. — mai puțin decît în S.U.A. Predomină *M. avium-intracelulare, Kansasii, marinum, Xenopi* ș.a.

La noi în țară sondajele au arătat o frecvență de M. atipice de 6—13% testări în spute în 1959 (12) și de 8,5% în 1970-1972 (3), în special scotocromogeni, *M. fortuitum, M. avium-intracelulare* ș.a., dar nu toate au fost demonstrate ca patogene. Micobacteriozele propriu-zise cu atipici nu ar trece de 1,5% spute testate.

Etiopatogenia micobacteriozelor cu atipici se aseamănă în linii mari cu cea din tuberculoza pulmonară — infecții aerogene sau enterogene din sursele menționate, cu localizare pulmonară și formarea de granuloame caracteristice. Spre deosebire de tuberculoză, bolnavii de micobacterioze atipice transmit infecția la contacți, dar aceasta nu se dezvoltă în organismul infectat. Dau deci boala numai M. atipice din surse extrahumane. De obicei infecția se face cu o singură specie, dar se cunosc și infecții mixte cu specii diferite de atipici sau cu atipici plus *M. tuberculosis.*

Ca și în tuberculoză în instalarea bolii intervine și acțiunea defavorabilă a factorilor de mediu asupra terenului receptiv. Tuberculoza pulmonară pare să favorizeze ea însăși, spre sfîrșitul evoluției leziunilor sub chimioterapie, grefarea infecțiilor cu *M. atipice* (15). Secvența inversă este mai rară. Același rol de „compromitere“ a terenului pot să-l joace și BPOC, ateroscleroza, cancerul pulmonar, leucemiile ș.a. (14).

Boala se întîlnește și la tineri, mai ales cu fotocromogeni, dar mai frecvent la vîrstnici după 50 de ani, cu M. avium-intracelulare ș.a. Ca și în tuberculoză, bărbații sînt mai frecvent afectați decît femeile, unele specii de M. atipice ca *M. kansasii, M. intracelulare* ș.a. întîlnindu-se aproape exclusiv la bărbați.

Diagnosticul etiologic al micobacteriozelor atipice se face cu mai multă sau mai puțină rigurozitate, ceea ce dă și statisticilor din literatură o oarecare relativitate. După Jenkins (9), diagnosticul pozitiv implică obligatoriu: 1) izolarea M. atipice ca unic agent al bolii; 2) izolarea repetată de M. atipice de la același bolnav și din același produs patologic; 3) punerea în evidență a M. atipice în chiar leziunile pulmonare (pe piese de rezecție sau la necropsie); 4) un răspuns imunologic pozitiv față de sensitine preparate din atipici.

Autorii japonezi (Yamamoto, Sudo) admit diagnosticul numai dacă sînt întrunite unul din două criterii *majore* sau 3 din 4 criterii *minore* bine stabilite. Criteriile majore sînt:

1. Excreția repetată (>4 ori) a unui număr important de bacili atipici (>100 colonii), cu simptome clinice care pot să fie atribuite acestora;
2. Izolarea de M. atipice din leziuni și constatarea unor modificări histologice date probabil de acestea.

Criteriile minore sînt: 1) excreția ocazională de M. atipice în număr important (>100 colonii); 2) izolarea de M. atipice coincizînd cu evoluția bolii; 3) izolarea de M. atipice din anumite organe și țesuturi (fără modificări histologice caracteristice); 4) IDR pozitivă net, mai intensă la sensitine preparate din M. atipice decît la PPD Standard.

După Tsukamura ar fi necesare pentru diagnostic: 1) eliminarea de M. atipice de aceeași specie, mai mult de 3 ori în cursul a 6 luni, sau de 2 ori mai mult de 100 colonii (cu excepția *M. Kansasii* și *M. fortuitum);* și 2) coexistența de simptome clinice, caverne, etc. Nerespectarea acestor criterii poate să ducă la diagnostice eronate, deoarece la unii bolnavi de tuberculoză în curs de vindecare există și posibilitatea eliminării unor M. atipice, fără ca acestea să fie responsabile de leziunile existente.

Tablou clinic. Micobacteriozele cu atipici pot avea localizări diverse inclusiv meningeale, ganglionare, osoase etc. dar aici nu ne referim decît la cele bronhopulmonare. Tabloul clinico-radiologic realizat de acestea din urmă are asemănări derutante cu tuberculoza pulmonară de diverse aspecte. De aceea diagnosticul implică în mod obligatoriu examene bacteriologice (cu tipizări corecte) și prezența criteriilor menționate mai înainte..

Aspectele lezionale radiologice includ mai frecvent focare nodulare sau nodular-infiltrative, dar mai rar și forme infiltrative difuze și cavitare, fără diseminări. S-au publicat și tuberculoame cu *M. Kansasii* (6). Nu s-au semnalat aspecte de complex primar, ca în primoinfecția tuberculoasă, dar se cunosc forme limfoganglionare periferice, mai ales la copil, care ar putea echivala cu o primoinfecție.

Sub aspect *clinic*, bolnavii cu micobacterioze atipice prezintă o simptomatologie necaracteristică, similară celei din tuberculoza pulmonară, cu o frecvență mai mare de hemoptizii, în general fără forme grave extensive. La copii s-au semnalat și forme diseminative (17). Se întîlnesc de asemenea localizări pleurale (19).

Într-un studiu comparativ între tuberculoză și micobacteriozele cu atipici, Tsukamura (21) notează hemoptizii în 60% în micobacteriozele cu *M. chelonei*, în 8% în cele cu *M. intracellulare* și în 11—13% în tuberculoză. Celelalte simptome nu au prezentat deosebiri semnificative. Cavernele cu atipici apar unice, izolate, cu pereții subțiri în 32%. S-au relatat și „sindroame cavitare negative" cu *M. intracellulare* și *M. chelonei,* puse în evidență pe piesele de exereză (20). În micobacteriozele cu *M. intracellulare* instalate în caverne tuberculoase vindecate deschis, s-a notat o mai mare tendință la cazeificare și fibrozare.

Tulburările funcționale par mai exprimate decît în tuberculoză. În formele cu *M. Kansasii* s-au relatat de ex. fenomene obstructive în 68,9% (față de 57,4% în tuberculoza clasică) ; în formele cu *M. intracellulare,* — tulburări ventilatorii în 68,3% (față de 57,5% în tuberculoză). În timp ce în tuberculoză tulburările funcționale respiratorii se agravează progresiv cu extinderea leziunilor, în micobacterioze nu s-a constatat o corespondență similară (Chri H. Abu, 1976).

În cazurile studiate la noi în țară de Nasta și colab. (12) Anastasatu și colab. (1) s-au găsit în special forme nodulare, fibroulcerocazeoase și fibroase, dar și tuberculoame și forme cavitare, în general cu evoluție favorabilă.

Evoluția micobacteriozelor cu aticipi este de obicei cronică, mai prelungită chiar decît în tuberculoză. Majoritatea cazurilor se vindecă lent, mai ales dacă se intervine prin chimioterapie. Sînt însă și cazuri cu rezistență la tuberculostatice, cu evoluție letală. Pe un lot de 200 de cazuri cu *M. Kansasii* s-au notat de ex. după 5—15 ani de urmărire, vindecări în 149 de cazuri, dar și decese în 43 de cazuri, din care datorate micobacteriozei respective — 2 cazuri (24). S-au notat și recidive după 5 ani în 19,6% (25).

Îmbolnăviri de un caracter mai particular se întîlnesc la minerii din industriile silicogene sau antracogene expuși la risc de pneumoconioză. Gernez-Rieux le numește „pneumoconio-micobacterioze“ descriind — la minerii din nordul Franței — forme nodulare și pseudotumorale excavate, relevate prin hemoptizii („melanoptizii“), cu *M. Kansasii, M. avium, M. aquae*, cu evoluție defavorabilă în 15 din 22 cazuri. La muncitorii de la sablaj, s-au descris „silico-micobacterioze“ cu evoluție destul de severă (2).

Diagnosticul diferențial al micobacteriozelor cu atipici, în special în țările în care acestea sînt mai frecvente, se face în primul rînd cu tuberculoza pulmonară, pe baza examenelor bacteriologice de tipaj, în al doilea rînd cu toate afecțiunile care vin în considerație și la tuberculoză și care au fost consemnate la capitolul respectiv.

Tratament. Dat fiind că *M. atipice* sînt de obicei rezistente la preparatele antituberculoase curente, tratamentul apare din capul locului mai dificil, dar nu imposibil și cu rezultate destul de bune. Sensibilitatea depinde și de specia de micobacterium. Cele fotocromogene au o oarecare sensibilitate la INH și sînt de obicei sensibile la ETM, CS, SM, VM. Cele scotocromogene sînt sensibile la SM, VM, ETM, CPM, PAS. Cele nefotocromogene și cu creștere rapidă (grupa III-a și a IV^a Ranyon) sînt rezistente la toate tuberculostaticele. Mai eficace asupra lor sînt CS, EMB, RMP, dar cu unele limitări, în sensul că aceasta din urmă este activă asupra *M. Kansasii,* mai puțin activă asupra *M. intracellulare* și deloc activă asupra *M. scrofulaceum* (Yamamoto). În orice caz chimioterapia se aplică numai pe bază de tipaj și antibiogramă.

În cazurile rămase pozitive după 6 luni de tratament s-au preconizat, înainte de 1970, rezecții pulmonare cu bune rezultate (Kudo, 1966; Pfuetze, 1965). În prezent aplicarea RMP și EMB au redus foarte mult indicațiile chirurgicale: de la 35% la 2% (Johanson, 1975). Recuperarea cazurilor se face prin tratament.

Profilaxia infecțiilor și îmbolnăvirilor cu M. atipice este foarte dificilă, sursele de infecție fiind, cum am văzut, extrem de variate și greu de identificat. În țările cu prevalență ridicată de infecții cu *M. atipice* se consideră că nici nu este cazul să se facă o profilaxie, acestea avînd și un „efect BCG“ de 85% din valoarea acestei vaccinări antituberculoase. Prevenirea îmbolnăvirilor este totuşi de dorit. La bolnavii de tuberculoză, ea se realizează prin însăşi tratamentul tuberculozei cu regimuri de mare eficacitate. În alte cazuri este necesară o depistare sistematică şi un tratament precoce. La noi frecvenţa redusă a acestor boli nu impune măsuri speciale de profilaxie.

BIBLIOGRAFIE

1. **Anastasatu C., Cristea M., Algeorge G., Bogdănescu Viorica, M. Marcovici, Berger L.** — Particularităţi clinice şi terapeutice ale tuberculozelor cu bacili triplu rezistenţi şi cu bacili atipici, Probl. tbc., 1964, V, 197—210.
2. **Bailey W. C., Brown M., Buechner H. A., Weil H., Ichinose H., Ziskind M.** — Silico-mycobacterial disease in sandblasters, Amer. Rev. Resp. Dis., 1974, **110**, 2, 115—125.
3. **Bogdănescu Viorica** — Experiences concerning the differrentiation of atypical mycobacteria isolated from patients in Romania. Proceed. Sympos. Atypical Mycobact. Acad. Kied Budapest, 1973, 39—44.
4. **Chai Ho Ahn, Nash D. R., Hurst G. A.** — Ventilatory defects in atypical mycobacteriosis. A comparison study with tuberculosis. Amer. Rev. resp. Dis., 1976, **113**, 3, 273—280.
5. **Edwards F.G.B.** — Disease caused by atypical (opportunist) mycobacteria: a whole population review, Tubercle, 1970, 51, 3, 285—295.
6. **Fingerland A. J., Forman J., Kovar J., Kroutil J., Kubin M.** — Das durch Mycobacterium Kansasii hervorgerufene, geschichtete Tuberkulom mit Zerfallshöhle. Z. Erkrank. Atm. Org., 1977, **149**, 3, 307—312.
7. **Gernez-Rieux şi colab.** — Les mycobactérioses atypiques Masson, 1970.
8. **Harris G. D., Johanson W. G., Nicholson D.** — Résultats de la chimiothérapie chez les malades atteints d'infection pulmonaire due au Mycobacterium Kansasii. XXIII-e Conf. Intern. de tuberc., Mexico-City, vol. I, sept., 1975, 297—301.
9. **Jenkins D. E.** — Recent clinical studies in the united states on atypical acid-fast bacilli, Bull. UICT, 1959, **29**, 295—307.
10. **Lucchessi M., Mancini P.** — Il contagio nella tubercolosi, Congr. Napoli, 1971, 264—277.
11. **Mitchison D. A., Selkon J. B.** — Atypical mycobacteria, Bull. UICT, 1959, **29**, 3, 358—368.
12. **Nasta M.** — Aspectul epidemiologic al variabilităţii micobacteriilor. Ftiziologia, 1962, **11**, 3, 193—204.
13. **Ortbals D. W., Marr J. J.** — A comparative stuy of tuberculosis and other mycobacterial infections and their associations with malignancy. Amer. Rev. resp. Dis., 1978, 1, 39—45.
14. **Rauscher C. R.** — Mycobacterium Kansasii in Kansas: Saprophyte or infection? Chest, 1974, **66**, 2, 162—164.
15. **Robakiewicz Maria, Grzbowski S.** — Epidemiologic aspects of nontuberculous mycobacterial disease an of tuberculosis in British Columbia, Amer. Rev. resp. Dis., 1974, **109**, 6, 613—620.
16. **Runyon H.** — The recoghition and characterization of pulmonary mycobacterial pathogenesis other than tubercle bacilli: a review, Bul. UICT., 1959, **29**, 3, 396—410.
17. **Saito H., Tasaka H., Osasa S., Yamura T., Fukuhara T., Yamada A.** — Disseminated Mycobacterium intracellulare infection, Amer. Rev. resp. Dis., 1974, **109**, 5, 572—576.
18. **Selkon B.** — Amer. Rev. resp. Dis., 1967, **95**, 5, 861—865.
19. **Thibier R., Vivien J. N., Lepeuple A.** — Sept cas de pleuropneumopathie à „Mycobacterium Xenopi", Rev. Tuberc. Pneumol., 1970, **34**, 5, 623—625.
20. **Tsukamura M.** — Open negative cavities due to Atypical Mycobacterial Infection of the Lung. Kekkaku, 1976, **51**, 9, 369—372.
21. **Tsukamura M.** — Comparison of clinical picture between lung disease due to atypical mycobacteria and lung tuberculosis, Kekkaku, 1977, 52, 9, 429—434.

11.

SINDROAMELE POSTTUBERCULOASE

Sindroamele posttuberculoase (sau metatuberculoase) sînt manifestări de patologie tardivă a tuberculozei care survin *după* vindecarea (și negativarea constantă la culturi) a acesteia, pe fondul unor modificări morfofuncționale sechelare, determinate de procesul de vindecare a leziunilor ca atare sau de impactul pe care îl au asupra macroorganismului chimioterapia antituberculoasă și alte metode terapeutice mai vechi (colapsoterapia medicală și chirurgicală, rezecțiile pulmonare ș.a.). Ele mai sînt numite și bronhopneumopatii posttuberculoase și au fost studiate îndeosebi de Todoroff (1962), Levi-Valensi (1962), Alixy Alix (1964), Anastasatu (1964), Brun (1965), Daddi (1965), Aseev (1963), Mariani și Bisetti (1971), Coman (1976) ș.a.

Dintre multiplele clasificații ale sindroamelor posttuberculoase (SPT) propuse de diverși autori, vom reține pentru expunerea succintă a acestor sindroame clasificația utilizată și anterior de noi (7) după criterii nosologice și topografice combinate (în codul O.M.S. se includ la poziția 017).

Prevalența SPT este destul de greu de stabilit deoarece ele nu sînt încă peste tot în evidență separată. După diverse evaluări (7), dacă avem în vedere numai SPT cu tablou clinic evident, frecvența acestora ar oscila între 15—25% din cazurile de tuberculoză pulmonară, reprezentînd 20—30% din bolnavii aflați în observația și tratamentul pneumologului. Prevalența poate fi evaluată după datele noastre în jur de 20‱ locuitori. La un număr de 17 952 internați cu tuberculoză în Institutul de ftiziologie în curs de 5 ani (1973—1977), cele 546 de cazuri cu STP studiate de noi au reprezentat 3% (19), majoritatea bolnavilor de acest gen fiind în prezent observați și tratați în ambulator.

Patogenie. SPT se produc la un interval mai mic (cîteva luni) sau mai mare (mai mulți ani) de la negativarea sputei la culturi și vindecarea practică a leziunilor, atît după tuberculozele secundare la adult, cît și după cele primare, în special la copii. Există și SPT tardive, care apar după 15—20 sau chiar mai mulți ani.

De obicei SPT se produc în cazuri cu tuberculoze mai grave, tardiv diagnosticate, cu tratamente adeseori incorecte, în care procesul de vindecare nu s-a desfășurat în condiții „normale", lăsînd sechele bronșice parenchimatoase sau pleurale mai extinse, manifeste clinic. Metodele de colapsoterapie și rezecție, practicate în trecut, dădeau și dau încă și astăzi mai multe SPT decît chimioterapia. Între factorii favorizanți se numără fumatul, poluarea atmosferică, diverse boli asociate, etilismul cronic ș.a. Tabloul clinic, evoluția, tratamentul etc. diferă după forma nosografică de SPT.

Sindromul bronșitic cronic PT include cazurile de bronșită cronică, cu sau fără sindrom obstructiv, survenind în 7—11% din totalul SPT, în 34,2% din SPT internate. Frecvența BPOC în cadrul SPT este mai mare decît în populația generală (31). Instalarea bronșitelor cronice PT este consecința unor alterări ale barierei muco-ciliare bronșice, cu infecții secundare stagnante, mai mult sau mai puțin rezistente la antibioticele curente (cu spectru larg), cu tendință la cronicizare, pe fondul sechelelor bronșice tuberculoase (deformații, distorsiuni, stenoze, distrofii ale mucoasei, cicatrice mutilante etc.). Se cunoaște și o variantă postpleuretică (21).

Tabloul clinic. Bolnavii tușesc și expectorează, deși procesul tuberculos s-a vindecat de mai multă vreme (bK negativ constant la culturi). La bronhoscopie se constată rigiditatea bronhiilor, modificări sechelare diverse, fistule cicatriceale etc.

În spută sînt prezente semnele de purulență (13, 10), și aceiași germeni (*H. influenzae, D. pneumoniae*), ca și în bronșita cronică fără legătură cu tuberculoza. Există și o formă hemoptoică cu alterări vasculare cicatriceale. În caz de sindrom obstructiv (aproximativ 20—25%) se constată semnele clinice (dispnee) și funcționale (VEMS/CV scăzut, creșterea Raw) ale acesteia.

Spre deosebire de BPOC, în sindromul obstructiv PT se constată o discordanță frecventă între VEMS/CV (scăzut) și Raw (în limite normale), denotînd tulburări „obstructive" prin modificări de statică și motilitate bronșică și nu prin bronhospasm propriu-zis, ca și alte particularități funcționale cu un grad mai mare de benignitate, în comparație cu cele din BPOC (2).

Bronhografia relevă modificări mai puțin exprimate decît în bronșita cronică clasică (5). Scintigrafia arată zone reci discrete, inomogen distribuite (3).

Diferențierea față de o tuberculoză activă se face prin lipsa repetat verificată a bK din spută; față de un cc. bronhopulmonar cu spute hemoptoice, — prin aspectul bronhoscopic (eventual biopsie endobronșică); față de BPOC, — prin semnele funcționale amintite și evoluția mult mai lentă în timp.

În general, bronșitele cronice PT, chiar cele cu sindrom obstructiv, au o evoluție mai benignă și mai prelungită, cu puseuri infecțioase și alte complicații mai puțin frecvente, ducînd extrem de rar la emfizem pulmonar și la insuficiență respiratorie gravă (cord pulmonar) în raport cu BPOC.

Tratamentul se aseamănă cu cel din BPOC, tinzînd la combaterea infecției (Ampicilină, Cotrimoxazol, Biseptol, Tetraciclină ș.a.), fluidificarea expectorației (secretolitice de tip bromhexin, α-acetilcisteină ș.a.), calmarea tusei (antitusive) și a eventualelor hemoragii (hemostatice), repermeabilizarea bronșică în caz de sindrom obstructiv (bronhodilatatoare de tip β_2-adrenergic-Berotec, Bronhodilatin ş.a.), sau anticolinergic (Atrovent). Se pot adăuga şi metode de terapie respiratorie recuperativă (kineziterapie).

Rezultatele sînt favorabile în peste 80% din cazurile de bronşită simplă şi în 20—30% din cazurile de bronşită cronică obstructivă.

Profilaxia trebuie făcută încă din timpul primului tratament antituberculos, tinzînd la realizarea unor vindecări cu cît mai puţine sechele (regimuri eficace, corticoterapie asociată).

Sindromul bronşiectazic sau de dilataţii bronşice PT se caracterizează prin prezenţa unor ectazii bronşice de diverse tipuri decelabile bronhografic sau pe tomografii, însoţite sau nu de un sindrom supurativ. Sindromul este întîlnit cu o frecvenţă relativă de 15—20%, dacă avem în vedere numai dilataţiile patente, dar de peste 60%, dacă se includ şi microdilataţiile nemanifeste clinic.

Ectaziile bronşice PT sînt generate atît de sechelele unor tuberculoze bronşice, cît şi de tracţiunile exercitate asupra pereţilor bronşici distrofiaţi de procesele sclerogene din parenchim sau cu punct de plecare pleural. La acestea se adaugă şi fenomene distrofiante ale circulaţiei bronşice sau diverse infecţii nespecifice. Uneori se produc chiar în cursul tuberculozei active şi persistă după vindecarea acesteia, ca manifestări posttuberculoase. Survin însă şi tardiv după o medie de 13,1 ani de la vindecarea tuberculozei (33), mai ales sub plastronul toracoplastiilor practicate în trecut, sau în cadrul lobitelor scleroase şi al fibrotoracelui. La copii sînt adeseori consecinţa unor procese de condensaţie cronicizate, sau a unor sindroame adenobronşice.

Tabloul clinic este, în general, mai benign decît cel din boala bronşiectatică, dar nu sînt excluse nici aspectele de gravitate reală. Există forme variate: sindrom supurativ în puseuri sezoniere mai estompate decît în bronşiectazia clasică; forma „seacă hemoptoică" (Bezançon) cu hemoptizii repetate, fără expectoraţie purulentă; forme apicale asimptomatice, net vizibile pe tomografii, forme mai extinse, dispneizante ş.a.

Bronhografic predomină localizările în lobii superiori (75%, Lauerer), de forma tubulară (cilindrice) sau moniliforme, mai rar sacciforme, ampulare, pseudochistice sau pseudocavitare. Se întîlnesc şi microdilataţii cilindrice pe locul remanierii fostelor leziuni tuberculoase, fără o semnificaţie clinică, decît în cazul cînd ocupă arii mai întinse (Chadourne, Anastasatu). În blocurile de scleroză sau în fibrotorax se pot constitui dilataţii bronşice „monstruoase" cu aspect de „cloace" pseudochistice, de ciorchine etc. Pe scintigrafie se decelează zone reci sau de aspect „destrămat" apicale sau bazale. Funcţional se constată tulburări de tip restrictiv (scăderea CV şi a VEMS) în peste 50% din cazuri (26).

Aspectele menţionate permit un diagnostic fără dificultăţi. Confuzii se pot face cu o bronşiectazie preexistentă, care însă se localizează predominant în lobii inferiori, prezintă mai frecvent un aspect sacciform, cu sindrom supurativ şi duce mai frecvent la complicaţii. Dilataţiile pseudochistice apicale se confundă cu caverne tuberculoase, excluse prin negativitatea constantă a sputei la culturi şi prin configuraţia tomografică de cavităţi multiple grupate într-un sistem.

În timp, dilataţiile bronşice posttuberculoase se complică mai rar cu amiloidoză, insuficienţă respiratorie şi cord pulmonar cronic.

Tratamentul are în vedere stăpînirea sindromului infecţios supurativ cu antibiotice conform antibiogramei. Dilataţiile bronşice localizate (lobare, lingulare) unilaterale, cu puseuri supurative repetate, la tineri cu sau fără leziuni reziduale fibrozate tuberculoase, se pretează la rezecţii. Bronşiectaziile pseudochistice apicale asimptomatice nu necesită intervenţie.

Sindromul bronhoastmatic sau astmatiform PT se întîlneşte în fibrozele difuze cicatriceale remaniate după o tuberculoză miliară sau după leziuni diseminative vindecate. Se instalează mai tardiv, după 6—25 de ani de la vindecarea procesului tuberculos (30), cu o frecvenţă destul de ridicată (17).

Unii îl consideră ca un „astm tuberculinic“ sau „tubercoloallergic“ diagnosticabil prin IDR „sindromică“ (cu hiperalergie astmogenă) (Jacquelin) curabil eventual prin desensibilizare tuberculinică (27), agravabil prin inhalare (provocare) de tuberculină (22). Daddi şi colab. (1975) pe 117 cazuri constată agravări şi la testarea alergologică cu antigene bacteriene. După alţi autori ar fi vorba de o variantă bronhospastică a sindromului bronşitic cronic PT deja discutat.

Tabloul clinic se aseamănă cu cel din crizele de astm bronşic de intensitate moderată. Se pot întîlni şi fenomene supurative bronşice (30).

Examenul funcţional pune în evidenţă sindromul bronhoobstructiv. Diferenţierea de astmul bronşic se face prin prezenţa în antecedente a tuberculozei şi prin manifestările atipice bronhospastice.

Tratamentul comportă brohospasmolitice, eventual tuberculinoterapie desensibilizantă, iar în infecţiile supraadăugate — antibiotice cu spectru larg.

Sindromul de bronholitiază PT, studiat la noi de Mangiulea şi colab. (25), constă în eliminarea tardivă a unor „bronholiţi“ sau calcifieri nodulare sau ganglionare, datînd din perioada primară a tuberculozei, care erodează peretele bronhiei, şi pătrund în lumen. Uneori eliminarea este simplă fără consecinţe, alteori determină accese de tuse, hemoptizii repetate, dureri toracice, atelectazii, stări dispneizante. Se pot elimina unul sau mai mulţi bronholiţi, de mărimi variate, de la 2—3 mm la 10—15 mm. În bronholiţii care nu se pot degaja din peretele erodat este preferabilă bronhotomia prin toracotomie, intervenţia pe cale bronhoscopică putînd duce la complicaţii. În cazurile complicate cu dilataţii bronşice se poate impune rezecţia.

Alte sindroame bronşice PT mai rare sînt sindromul de stenoză bronşică cicatriceală după o tuberculoză bronşică primitivă, localizată, mai ales după tratamente cu SM; sindromul de deformare bronşică postpleuretică, cu expresie mai mult bronhografică; sindromul de diskinezie traheobronşică hipotonă, mai corect zis de distonie traheobronşică, consecutiv alterării părţii membranoase a traheei şi bronhiilor, de origine diversă, inclusiv tuberculoasă (Pana), de rezolvare dificilă, chirurgicală.

Sindromul de supuraţie pulmonară cronică PT se caracterizează prin instalarea infecţiei şi a supuraţiei în cavităţile restante foste tuberculoase sau în blocuri de scleroză, interesînd atît parenchimul cît şi bronhiile. Are o frecvenţă de 10% din totalul SPT. Infecţia este favorizată de alterarea mecanismelor de epurare bronşică determinată de fostele leziuni tuberculoase sau de fumat.

Predomină tabloul de supuraţie cu spută muco-purulentă stratificabilă, leucocitoză, VSH accelerată. Se constată retenţii intracavitare (în cavernele deterjate).

Tratamentul include antibiotice (Penicilină în doze mari), eventual rezecţii. O formă aparte o constituie *sindromul micotic* PT în care se instalează pe bronhii sau în cavităţile deterjate, o infecţie fungică cu *Aspergillus niger* sau *fumigatus* ori cu *Candida albicans* sau alţi fungi. Infecţia fungică este favorizată de tratamentele antituberculoase prelungite (prin fenomene de dismicrobism în flora habituală a căilor aeriene). Fenomenele supurative, cu expectoraţie nu prea abundentă, sînt totuşi persistente, însoţite de hemoptizii repetate şi febră.

Radiologic se poate urmări formarea unui „micetom" care creşte într-o cavernă deterjată ca într-un incubator, cu convexitatea în sus, ocupînd aproape în întregime lumenul cavitar, cu menajarea unei calote clare de mare valoare diagnostică. Adeseori micetomul este surprins în această fază finală.

În spută se pot găsi la culturi pe medii speciale Sabouraud fungii menţionaţi. Grefa aspergilară se poate instala şi în cavităţi bronşiectatice preformate cu aspect eronat denumit de „aspergilom bronşiectaziant" (Rodriguez).

Diagnosticul se bazează pe aspectul radiologic cvasipatognomonic, pe simptomatologie şi identificarea fungilor. Acestea elimină şi aspectele similare de tuberculom sau de tumori periferice rotunde maligne sau benigne.

Tratamentul medical constă în antifungice de tip Amphotericina B, Miconazol, Ancotil. Micetoamele izolate, persistente sînt de rezolvare chirurgicală (rezecţii).

Sindromul de distrofie buloasă PT a devenit mai frecvent după extinderea chimioterapiei antituberculoase cu droguri „buligene" cum sînt INH şi mai tîrziu RPM, fiind descris în special de Brun, Magnin, Feraldi, Anastasatu ş.a. „Moartea infecţiei" — cum se exprima Brun, — „este plătită (în aceste cazuri) cu moartea ţesuturilor", favorizînd instalarea de procese distrofice, bulizante. Existenţa unui „parenchim fragilizat", cu predispoziţii congenitale distrofice (Vidal, 1971) favorizează şi ea „conjuraţia" de factori care duc la sindromul distrofic PT.

Clinic simptomul respirator cel mai important, dispneea, apare numai în distrofiile buloase mai extinse.

Radiologic se întîlnesc imagini de aspect şi extindere variată: formaţiuni hipertransparente, cu delimitări foarte fine adesea întretăiate („în pînză de păianjen"), unele pe locul fostelor caverne tuberculoase („sindrom cavitar negativ"), altele în jurul leziunilor tuberculoase sau la distanţă de acestea, sub forma de „neocavităţi distrofice" propriu-zise sau cu alte aspecte, ocupînd teritorii segmentare, lobare sau chiar arii mai întinse.

Brun (11, 12) distinge distrofii buloase: a) simple, perilezionale, care apar la 3—6 luni după chimioterapie; b) complexe, intricate cu leziunile tuberculoase, localizate sau difuze; c) la distanţă de leziunile tuberculoase, în parenchim aparent sănătos, în realitate distrofic.

Alții disting distrofii (1) buloase secundare leziunilor tuberculoase remaniate și (2) progresive, la distanță de leziunile tbc, cu formarea de cavități buloase gigante adesea rău delimitate (20). Am observat și cazuri cu excluderea funcțională totală a unui plămîn, similar aspectului de plămîn evanescent (Vanishing lung).

Diagnosticul distrofiilor buloase PT se bazează pe fondul tuberculos preexistent și pe imaginile radiologice descrise. Scintigrafia arată zone reci corespunzătoare formațiunilor buloase, cu reducerea și rarefierea vaselor arteriale și venoase pulmonare (vizibile angiografic).

Tuberculoza cavitară se exclude prin negativitatea sputei la culturi. Emfizemul bulos sau de alte tipuri, localizate mai mult bazal, poate să prezinte aspecte asemănătoare, dar fără contextul tuberculos din antecedente. În plămînul evanescent (Heilmayer) distrucția este mai rapidă și lipsește de asemenea fondul tuberculos. Cavernele deterjate după abcese pulmonare, chisturile hidatice evacuate, au o filiație cu afecțiunile respective. Aspectele polichistice datează din copilărie și nu progresează.

Evoluția este în cele mai multe cazuri benignă. Formele progresive duc însă la restricție de parenchim cu insuficiență respiratorie.

Tratamentul în astfel de cazuri impune rezecția pulmonară, dacă situația de ansamblu o permite. Nu sînt indicate tuberculostatice.

Sindromul cavitar negativ PT, descris de autorii americani sub numele de „open negative syndrome", include cavernele tuberculoase deterjate și negativate la culturi de mai mult de doi ani, vindecate deschis (open healing), „bulizate" sau nu, care nu mai pot să fie încadrate în diagnosticul de tuberculoză, nici în cel de plămîn sănătos, indemn de orice leziuni. Reprezentînd o modalitate de vindecare după chimioterapie, el poate fi complet asimptomatic, încadrîndu-se mai corect în noțiunea de „status cavitar negativ".

Diagnosticul se face pe elementele arătate, ținînd seama de existența unei tuberculoze cavitare tratate cu tuberculostatice în antecedentele apropiate. Cavernele active se exclud prin absența bK în spută. Chisturile aeriene nu au antecedente tbc.

Evoluția în timp a cavităților din cadrul sindromului sau status-ului cavitar negativ este variabilă: aproape jumătate diminuă sau se închid, jumătate persistă ca atare în mod indefinit, iar o proporție redusă se pot reactiva.

Purtătorii de asemenea cavități nu mai trebuie considerați ca bolnavi, ci ca subiecți practic vindecați, capabili de activitate. Ei păstrează pentru o perioadă un risc ceva mai mare de reactivare, dar în cele mai multe cazuri vindecarea este definitivă. Sînt posibile și unele complicații deja amintite (supurații secundare, aspergiloame). S-au semnalat și infecții intracavitare cu micobacterii atipice (Tsukamura, 1979).

Atitudinea terapeutică este expectativă cu control periodic. Rezecția, recomandată în trecut, nu mai este indicată decît în cazuri complicate sau cu vindecare incertă.

Sindroamele de fibroză (scleroză cicatriceală) PT se referă nu la fibrozele tuberculoase active, ci la sclerozele reziduale cicatriceale, mai ales la cele extinse, cu aspect mutilant și cu simptomatologie manifestă, proprie, nelegată de vreun proces activ tuberculos, datorate agresiunii pe care o reprezintă prezența sclerozelor ca atare (Blasi).

Frecvența lor mai mare în ultima vreme se datorește atît acțiunii fibrozante a tuberculostaticelor, cît și reacției electiv fibroase a parenchimului față de mycobacteriile tuberculoase chimiorezistente, cu virulență atenuată (Pana). Se însoțesc adesea și de un emfizem bulos PT.

După aspect și localizare, se disting mai multe forme anatomo-clinice-radiologice, unele descrise de mai multă vreme și anume:

1. *Sindromul de lobită scleroasă* retractilă apicală, uni- sau bilaterală, cu apicalizarea hilurilor (aspecte „în ploaie") și a scizurii superioare, cu un conținut de foste leziuni tuberculoase fibrozate, uneori cavitare, sterilizate, zone de atelectazie, dilatații bronșice, cu sindrom supurativ (neobligator) și diminuări funcționale, mai mult sau mai puțin importante, cu dispnee de efort, perfuzie locală alterată (scintigrafic).

2. *Sindromul de lob mediu* are aceleași caracteristici la nivelul lobului mediu, cu stenoza lobarei medii și opacifierea lobului respectiv, cu retracții scizurale, deosebite de aspectul de „lentilă biconvexă" din pleurezia interscizurală.

3. *Sindromul de lingulă,* mai rar întîlnit, corespunzînd în partea stîngă, sindromului de lob mediu.

4. *Sindromul de lob inferior,* mai ales în dreapta, cu aspect de opacitate triunghiulară în unghiul cardio-frenic, corespunzînd lobului atelectaziat și fibrozat, cu aceleași caracteristici decrise mai înainte, cu hiperdistensia lobilor superiori.

4. *Sindromul de fibrotorax,* cu aceleași fenomene extinse la un plămîn întreg, este mai frecvent în stînga, cu semne de retracție a hemitoracelui respectiv (retracții costale, medistinale, ascensiunea diafragmului etc.), cu sau fără sindrom supurativ, cu amputare funcțională 40%, instalată lent, adesea fără dispnee de repaus sau la eforturi mici. El nu trebuie confundat cu „plămînul distrus" tuberculos, cu leziuni active bK pozitiv; nici cu plămînul atelectatic, instalat brusc, dispneizant, cu opacitatea omogenă a hemitoracelui și deplasarea homolaterală, inspiratorie, a mediastinului; nici cu o pleurezie masivă cu devierea controlaterală a medistinului și sindrom pleuretic și nici cu un hemitorace opac, rehabitat, după pneumonectomie.

În toate aceste forme de scleroză post-tuberculoasă, evoluția este foarte lentă, cu un risc relativ crescut de recidivă tbc, dar complicațiile grave de tip insuficiență respiratorie și cord pulmonar sînt extrem de rare.

În caz de dilatații bronșice cu hemoptizii și puseuri supurative repetate, este indicată rezecția lobului respectiv sau în cazul fibrotoraxului, pneumonectomia.

Prevenirea sindroamelor de fibroză extinsă PT implică un diagnostic precoce și o chimioterapie corectă în toate cazurile de tuberculoză activă.

Sindromul de scleroză difuză PT survenind după tuberculozele diseminative vindecate prin chimioterapie are un aspect mai aparte, asemănător cu al tuturor fibrozelor interstițiale difuze pulmonare și destul de greu de diferențiat de ele, dacă nu ținem seama de antecedente. Se însoțește mai frecvent de insuficiență respiratorie cronică, moderată, de tip restrictiv. Nu se pretează la un tratament mai deosebit.

Sindroamele pleurale și pleurogene PT. Afecțiunile tuberculoase ale pleurei cum sînt pleurezia serofibrinoasă, emfizemul tuberculos, pneumotoraxul spontan, cavitățile hidroaerice pleurale sau extrapleurale după diverse intervenții etc. generează mai multe tipuri de sindroame posttuberculoase pleurogene.

Sindromul fibrotoraxului pleurogen (metapleuretic) se aseamănă cu cel descris mai înainte, cu deosebirea că are un punct de plecare pleural și realizează o opacitate mai omogenă, cu diminuări funcționale mai reduse, cu o evoluție, în general, mai benignă.

Sindromul de „plămîn încarcerat" se întîlnește în cazuri de pahipleurită, cu/sau fără calcifieri pleurale, cu depozite fibrinoase intrapleurale, după pleurezii sau empieme cronicizate insuficient tratate, cu încarcerarea plămînului în sensul de imobilizare a sa cvasitotală în carapacea de simfiză și de pahipleurită, cu reduceri funcționale importante. Se poate însoți și de scleroze de tipul celor deja discutate, în parenchim. Nu arareori o pahipleurită poate să ascundă și un empiem închistat, datînd de foarte mulți ani.

Aspectul radiologic este caracteristic de plămîn diminuat înconjurat de o bandă opacă și aproape lipsit de mișcări ventilatorii. Scintigrafia poate arăta absența extinsă sau cvasitotală a perfuziei.

Calcifierile pleurale descrise de numeroși autori, inclusiv la noi (Daniello, Anastasatu ș.a.), mai frecvente la bărbați, apar ca opacifieri intense, de cele mai bizare configurații, situate periferic, tangente la peretele toracic, de obicei latero-posterior. În afară de îngrădiri funcționale ale plămînului, ele pot să dea și dureri toracice, tuse iritativă etc. Tratamentul constă în decorticări și pleurectomii în scopul eliberării cît mai largi a plămînului încarcerat. Calcifierile pleurale limitate, fără pahipleurite, fără tulburări funcționale nu sînt justițiabile de intervenție.

Sindromul de cavitate pleurală reziduală PT se întîlnea mai frecvent în trecut, dar este observat încă și astăzi, ca manifestare tardivă după pneumotoraxuri intra- sau extrapleurale vicios abandonate, cu colecții lichidiene de obicei sterile, închistate; după pneumotoraxuri extramusculoperiostale blocate cu bile sau după toracoplastii extrafasciale tip Semb; după pneumotoraxuri spontane închistate; după pleurezii sau empieme incomplet rezolvate, închistate, cronicizate; după rezecții parțiale sau totale (cavități pleurale nerehabitate) etc.

Prezența unei asemenea cavități, deși adeseori bine tolerate, implică riscul unor complicații (empieme, fistulizări, diminuări funcționale respiratorii) care intră în tabloul clinic complex al sindroamelor PT de acest tip justificînd și necesitînd o atitudine terapeutică activă. Pungile reziduale pleurale cu pahipleurite și „lichide îmbătrînite" se pretează în mod special la decorticare și pleurectomie cu reexpansiunea plămînului colabat. Rezultatele sînt în majoritatea cazurilor excelente (15).

În cavitățile nerehabitate și nerehabitabile după rezecții, pot să survină empieme cu punct de plecare în „maladia bontului" de secțiune bronșică, supurații ale lojii de rezecție (6). Rezolvarea printr-o toracoplastie este mai dificilă, dar uneori inevitabilă.

Sindromul pneumotoraxului spontan benign PT. Descris de Galliard (1888) ca „pneumotorax al recruților", pentru că se întîlnea mai ales la vîrsta acestora, pneumotoraxul spontan benign sau idiopatic are o etiologie multiplă sau necunoscută, dar nu arareori survine pe fondul cicatricelor subpleurale consecutive unor leziuni tuberculoase vindecate, încadrîndu-se în sindroamele de care ne ocupăm (8). Originea tuberculoasă este estimată la 15—20% (Kjaergaards, Jarniou).

Tabloul clinic nu prezintă aspecte particulare în cazul etiologiei posttuberculoase, de aceea diferenţierea de alte etiologii este greu de făcut. Se ţine seama de antecedentele şi contextul tuberculos al cazului în speţă.

În general, evoluţia este benignă, dar există şi cazuri cu evoluţie prelungită, cu recidive sau complicaţii.

Tratamentul constă în cîteva exsuflaţii, după care de obicei plămînul se reexpansionează şi se constituie o simfiză. În cazurile recidivante se face o simfiză artificială (pleurodeză chimică) cu diverse substanţe iritante şi simfizante (pudră de talc, nitrat de argint, sol. glucoză 40%, sînge propriu, tinctură de iod, penicilină, tuberculină ş.a.). Adeseori este necesar un drenaj aspirativ chirurgical.

O chimioterapie antituberculoasă nu este oportună decît dacă survin ulterior şi leziuni active în parenchim, sau chiar rezecţia bulelor sub pleurale.

Sindromul de simfiză pleuropericardică PT (cu pericardită constrictivă) survine ca o manifestare tardivă după pleuropericardite tuberculoase, şi constă într-o simfiză masivă pericardică şi pleuropericardică, cu îngroşarea pericardului şi constricţia cordului îngrădit ca într-o platoşă rigidă *(Panzerherz)*, putînd duce la insuficienţă cardiacă hipodiastolică, tulburări respiratorii, sindrom Pick etc.

Rezolvarea — iniţiată de Delarue — constă într-o pleuropericardectomie totală cu decorticarea şi eliberarea cordului (Cărpinişan, 1949).

Profilaxia trebuie făcută din cursul chimioterapiei pleuropericarditei tuberculoase iniţiale, prin adăugarea de corticosteroizi.

Sindromul de insuficienţă respiratorie cronică PT. Aproape toate sindroamele posttuberculoase descrise, în special sindroamele bronşitic cronic (obstructiv) şi emfizematos, bronşiectazic, distrofic bulos, de scleroză extinsă retractilă sau cicatriceală, de „plămîn încarcerat", colaps mutilant, rezecţii întinse etc., sînt capabile, după un anumit timp şi de la un anumit grad de extindere parenchimatoasă sau de afectare bronşică sau perfuzională, să ducă la sindroame funcţionale sau stări de insuficienţă respiratorie. Aceste cazuri nu depăşesc 10% din totalul sindroamelor posttuberculoase.

Unii autori găsesc în aceste sindroame un handicap ventilator în 87%, lacune scintigrafice importante depăşind sechela radiologică în 50%, tulburări de hematoză în 65%, hipertensiune arterială pulmonară în 62%, alterări mai frecvente în sindroamele bronşitice PT (28). Alţii dau date mai moderate, în funcţie de sindroamele PT urmărite. În ansamblul insuficienţelor respiratorii cronice manifeste, cele de origine posttuberculoasă au o pondere de 7—15% (24).

Insuficienţa respiratorie cronică PT este mai mult de tip restrictiv, cu scăderea volumelor respiratorii, dar cu VEMS/CV$\geq$70%; mai puţin frecvent de tip obstructiv pur, cu VEMS/CV$<$70% şi creşterea Raw şi a volumului rezidual (în sindromul bronşitic — emfizematos PT) şi adeseori de tip mixt restrictiv şi obstructiv. Mecanismul fiziopatologic poate să fie diferit — prin hipoventilaţie alveolară (cu hipercapnie), tulburări de distribuție (fără hipercapnie), tulburări de transfer prin membrana alveolo-capilară (mai rar), sau fenomene de scurtcircuit.

Clinic bolnavii prezintă diverse grade de dispnee la eforturi mai mici sau mai mari, cu valori funcționale diminuate, fenomene care se instalează și evoluează relativ mai lent decît în alte afecțiuni (BPOC, fibroze interstițiale etc.). Se pot distinge mai multe stadii de gravitate diferită, inclusiv forme grave cu hipercapnie persistentă ($PaCO_2 > 50$ mmHg) și cu hipoxie de durată ($PaO_2 < 85\%$). În majoritatea cazurilor capacitatea de muncă este limitată sau pierdută.

Diagnosticul de insuficiență respiratorie cronică se poate pune și pe baza tabloului clinic, dar el se precizează mai corect și mai exact prin examinări funcționale de rutină (testele spirografice), adeseori fiind necesare și probe de efort cu gazometrie sanguină, probe de mecanică ventilatorie, pletismografie, transferul CO ș.a. Evoluția spre încărcarea cordului drept și decompensare, chiar în sindromul bronșitic PT cu componentă obstructivă, este mult mai rară (6,8%) decît în BPOC (55%). Se pot produce și ameliorări pasagere, dar de obicei fenomenele sînt ireversibile.

Prognosticul este în ansamblu rezervat, mai ales în cazurile cu evoluție spre cord pulmonar.

Tratamentul se realizează prin însăși terapia sindroamelor respective care au dus la insuficiență respiratorie (bronholitice, secretolitice), dar necesită și unele procedee specifice oricărei insuficiențe respiratorii cronice, cum sînt oxigenoterapia intermitentă umedă (O_2 30%) de lungă durată, kineziterapia moderată, mai rar respirație asistată (în unele puseuri acute). Detalii asupra acestor aspecte sînt date în cap. Insuficiența respiratorie.

Sindromul cordului pulmonar cronic PT este tardiv și relativ mai rar întîlnit ca un stadiu avansat al insuficiențelor respiratorii cronice progresive, îndeosebi după fibrozele extinse, plămîn încarcerat, stări după toracoplastii cu bronșiectazii sub plastron, bronșitele cronice cu sindrom obstructiv (emfizematos), distrofiile buloase extinse, stări postpneumonectomii (cu toracoplastie) ș.a. Fumatul intensiv crește riscul de CPC.

Tabloul clinic nu prezintă particularități față de CPC de altă origine. În stadiul incipient diagnosticul nu se poate face decît pe baza unor modificări EKG care indică o încărcare a cordului drept sau pe decelarea unei hipertensiuni pulmonare după efort, prin cateterism cardiac (sau prin alte metode).

În stadiul manifest hipertonia pulmonară și hipertrofia ventriculară devin evidente clinic și radiologic.

În stadiul avansat se adaugă fenomene de decompensare ventriculară dreaptă (adesea globală) cu dispnee constantă de repaus fără ortopnee (pneumogenă), cu ventilație superficială, tahicardie, cianoza buzelor și pomeților (hiposaturație O_2), turgescența jugularelor, steatoză hepatică, fenomene cerebrale, policitemie etc. Acest tablou permite o diferențiere de insuficiența cardiacă stîngă.

În general, evoluția CPC după sindroame PT cu parenchimul bazal conservat este mai prelungită și mai puțin malignă decît în BPOC avansată, în care bazele sînt afectate de emfizem, fapt demonstrabil pe scintigrafie (4).

În tratamentul CPC decompensat, în afară de terapia sindroamelor de bază și a insuficienței respiratorii cronice existente, se impune repaus la pat, prevenirea infecțiilor intercurente, îngrădirea lichidelor, flebotomie mai ales în caz de hipervolemie și policitemie. Se poate adăuga digitalizare cronică, diuretice etc. În caz de hipoxie, este indicată oxigenoterapia continuă prin sondă nazală, combinată cu respirație asistată (altfel risc de acidoză). În caz de tendință la acidoză se dă acetazolamidă și Miofilin. Sînt contraindicate narcoticele, barbituricele, morfina etc., cu acțiune depresivă asupra centrului respirator. În cazuri cronicizate — O_2-terapie prelungită.

Profilaxia CPC posttuberculos implică o profilaxie mai precoce a însăși sindroamelor PT generatoare de insuficiență pulmonară cronică.

Alte detalii se găsesc în capitolul despre cordul pulmonar.

Alte manifestări (sindroame) PT. În afară de sindroamele expuse, s-au descris și alte manifestări tardive postsechelare tuberculoase, încadrate de diverși autori tot în sindroamele posttuberculoase. Fiind mai rar întîlnite le menționăm fără a insista asupra lor. Așa sînt: fistulele esobronșice PT; mediastinitele cronice fibroplastice PT, cu sau fără deviații, stricturi sau diverticuli esofagieni de tracțiune; sindromul de venă cavă superioară și alte alterări sechelare ale formațiunilor mediastinale sau ale coloanei. Se include de asemenea sindromul complex cifoscoliotic și respirator după morbul Pott, vindecat cu deformarea totală a arhitecturii bronhopulmonare și ectazii, stenoze, obstrucții, atelectazii, hiperinflații consecutive și generatoare de insuficiențe respiratorii.

Unii încadrează în această grupă chiar cancerul pulmonar cicatriceal (27), care survine pe foste leziuni tuberculoase gangliobronșice vindecate.

Recuperarea bolnavilor cu sindroame PT a devenit în prezent mai importantă decît a bolnavilor de tuberculoză propriu-ziși (cu „invaliditate primară"), care sînt recuperați prin însăși chimioterapia efectuată. În acest scop se folosesc toate metodele de terapie respiratorie recuperativă: gimnastica medicală sau kineziterapia, oxigenoterapia prelungită, aerosoloterapia etc.

Incapacitatea de muncă determinată de sindroamele PT este adeseori evidentă și de lungă durată. Bolnavii respectivi sînt mai ales handicapați respiratori care trebuie considerați ca atare și reîncadrați cu discernămînt în munci adecvate pe baza unei expertize atente.

Baremurile de incapacitate de muncă stabilite pe baza valorilor CV și VEMS sînt destul de aproximative, dar mai larg accesibile. Ele permit delimitarea (după CECA) a patru clase de incapacitate funcțională cu pierderea capacității de muncă progresiv: (1) sub 20% cu CV și VEMS la limitele inferioare; (2) între 20—50% cu amputări ale celor două valori pînă la 15%; (3) între 50—70% cu amputări între 15—40% și (4) peste 70% cu tulburări evidente. Gazometria și transferul de CO aduc un spor de preciziune. Idem testele de provocare (adrenergice și colinergice) și probele de efort, acolo unde este cazul (32). Capacitatea de muncă variază mult în diversele sindroame PT și ea trebuie apreciată în fiecare caz în parte.

Profilaxia sindroamelor PT. Fără a repeta cele deja spuse la unele sindroame PT, trebuie subliniată, ca avînd o valabilitate generală, necesitatea de a ne gîndi la iminența unor sindroame PT încă din faza de început a unei tuberculoze pulmonare (sau pleurale) primare sau secundare și de a dirija tratamentul de așa manieră încît să se prevină cît mai eficace sechelele și patologia tardivă legate de acestea.

Dat fiind că multe sindroame PT se datorează sechelelor întinse ale colapsoterapiei sau ale altor tratamente care nu se mai aplică în prezent decît excepțional, este de așteptat ca frecvența lor să se reducă mult în viitor, rămînînd pe prim plan cele datorate vindecărilor cu cicatrice largi postchimioterapice. Importantă în același scop este și depistarea cît mai precoce a tuberculozei, riscul de manifestări sechelare tardive fiind cu atît mai mare cu cît leziunile sînt mai extinse.

Dacă pe epidemiolog îl interesează în primul rînd negativarea tuberculozei, pe clinician trebuie să-l intereseze tot mai mult nu numai vindecarea, ci și *calitatea* vindecării leziunilor, care să-l pună pe bolnav la adăpost de consecințele dezagreabile ale diverselor sindroame posttuberculoase, redîndu-i cît mai integral capacitatea de muncă.

Sub aspectul dispensarizării, bolnavii cu sindroame posttuberculoase aparțin cabinetului (dispensarului) de ftiziologie din policlinicile teritoriale, dar, după expirarea stagiilor legale în grupele de evidență pentru tuberculoză, sînt trecuți „în supraveghere“, într-o subgrupă aparte.

BIBLIOGRAFIE

1. **Alix Y., Alix J.,** — Les conséquences anatomo-cliniques et fonctionnelles des tuberculeux pulmonaires traités par la chimiothérapie et l'antibiothérapie, Bul. UICT, 1964, Vol. XXXV, 190—192.
2. **Anastasatu C., Băicoianu S., Caracas Paula, Duțu St.** — Particularități ale bronșitei cronice nespecifice la bolnavii de tuberculoză pulmonară, Med. internă (Buc.), 1969, **21,** 1443—1448.
3. **Anastasatu C., Brăileanu A., Pop T.** — Scintigrafia pulmonară, Ed. medicală, București, 1970.
4. **Anastasatu C., Burnea D., Brăileanu A., Caracaș Paula, Raiciulescu N., Niculescu Zinca** — Modificările scintigrafice pulmonare în cordul pulmonar cronic determinate de tuberculoză și de alte afecțiuni netuberculoase, Ftiziologia, 1972. **21,** 1, 37—48.
5. **Anastasatu C., Gologan I., Burnea D., Ionescu P.** — Etude des modifications bronchographiques au cours de la bronchite chronique, Les Bronches, 1969, **19,** 3, 217—227.
6. **Anastasatu C., Ene V., Röhrich D.** — Cavernele lojei de rezecție după segmentectomii, Ftiziologia, 1961, X, 5, 419—428.
7. **Anastasatu C., Marcovici M.** — Sindroamele posttuberculoase, I—II Ftiziologia clinică, Ed. didactică și pedagogică, 1975, 175—207.
8. **Anastasatu C., Niculescu I.** — Pneumotoraxul spontan cu evoluție benignă, Ftiziologia, 1955, IV, 4, 26—32.
9. **Asséev D. D. și colab.** — L'état fonctionnel des systèmes nerveux, cardio-vasculaire et respiratoire chez les sujets cliniquement guéris de tuberculose pulmonaire, Prob. Tbk., **9,** 20—27.
10. **Bercea O.** — Criterii moderne de evaluare a purulenței sputei. Aplicații diagnostice și terapeutice în: Pneumoftiziologia clinică, 233—245, Ed. medicală București, 1977.
11. **Brun J., Magnin F., Feraldi J.** — Les dystrophies bulleuses du poumon tuberculeux, Rev. Tuberc. Pneumol., 1961, **25,** 2—3, 191—199.
12. **Brun J. Magnin F., Perrin-Fayolle M.** — Les dystrophies bulleuses au cours des processus pulmonaires tuberculeux traités par chimiothérapie, Bul. UICT, 1964, XXXV, XVII-ème Conf. Internat. de la Tuberc., Rome, Sept. 1963, 199—204.

12.

MICOZELE BRONHOPULMONARE

Introducere. Nici una din cele 50 de specii fungice recunoscute pînă în prezent, fie ca adevărat patogene, fie ca numai condiționat patogene, nu au nevoie în mod obligatoriu de o gazdă intermediară pentru a-și desfășura ciclul lor evolutiv în natură și infestarea omului sau a animalelor apare numai ca un accident datorit faptului că se pot dezvolta și la temperaturi apropiate de temperatura corpului. Multe din ele (fungi dimorfi) au forme deosebite de dezvoltare la om și în natură. Contagiunea de la om la om nu este admisă, cu excepția numai probabilă, dar încă nedovedită, a unor rare eventualități, în special în anumite forme de candidioză. Datorită răspîndirii lor în natură, nu se pot realiza măsuri de eradicare vizînd agentul patogen, iar în ce privește gazda pentru nici una din aceste specii nu a fost realizată o vaccinare profilactică.

Manifestările pulmonare provocate de fungi se diagnostichează mai ales prin punerea în evidență la examenul direct al microorganismului în produse recoltate extremporaneu. Cînd această evidențiere nu este posibilă se recurge la culturi din produse adecvate. În cazul culturilor de multe ori se izolează numai comensali sau contaminanți și în acest mod erorile de interpretare în plus sau în minus devin inevitabile. Colectarea corectă a produsului de examinat crește semnificația ce se poate acorda rezultatului culturii. Ca și în cazul florei banale nu trebuie colectată sputa din 24 ore, ci numai sputa expectorată după toaleta cavității bucale. Trebuie făcute mai multe prelevări cîteva zile consecutive, eventual după aerosol expectorant și produsele vor fi duse imediat la laborator. Bronhoscopiile, puncțiile exploratoare și puncțiile bioptice vor fi totdeauna folosite și pentru recoltarea unor produse mai adecvate pentru laboratorul de micologie.

Testele cutanate și serologice desprinse de contextul clinic nu sînt suficiente pentru diagnostic, dar ele dirijează sensul cercetărilor microbiologice și histopatologice.

Morfopatologia micozelor pulmonare* se caracterizează prin procese bronhopneumonice sau pneumonice acute, adesea cu cronicizare granulomatoasă, în care se regăsesc, cu metode adecvate, fungii în diferite stadii de dezvoltare. Difuziunea antigenelor fungice în mezenchimul pulmonar induce adesea o componentă imunopatogenică cu rol important în determinismul evoluției granulomatoase sau al complicării proceselor prin prezența plasmocitelor.

---

* Alex. Eskenasy.

În general, se poate aprecia că procesele pneumonice încep printr-o fază granulocito-macrofagică, cu fagocitarea fungilor în macrofagele fixe sau libere, cu necrobioza și necroza structurilor pulmonare interesate și uneori cu formare de abcese în masa cărora se dezvoltă agentul patogen. Distrugerea pereților alveolari în aceste condiții contribuie la delimitarea maselor necrobiotice-necrotice prin granularea regenerativă a endoteliilor lezate. Particularitățile descrise adesea sînt corelate mai ales cu prezența diverșilor fungi cu mărimea lor și diferențierea de celule gigante, cu evoluția variat fibrozantă a unor procese.

Deoarece agenții etiologici ai actinomicozei și ai nocardiozei au fost recunoscuți ca fiind bacterii filamentoase nu am mai inclus aceste afecțiuni în capitolul micozelor pulmonare.

ASPERGILOZA BRONHOPULMONARĂ

Aspergiloza este o micoză cu răspîndire geografică largă, cu evoluție de obicei cronică și prognostic relativ favorabil, cu excepția formelor pulmonare invazive și a localizărilor meningeale sau endocardice.

Etio-patogenie. Genul *Aspergillus* se divide la ora actuală în 18 grupe de specii, dintre care numai unele au importanță în patologia umană.

Grupul *A. fumigatus* se subdivide în seria A fumigatus Fresenius, care interesează patologia umană și A fumigatus Fisheri.

A. fumigatus intervine în 95% din cazurile de aspergiloză aspergilară bronhopulmonară. S-a invocat inhalarea masivă de spori legată de mediu și de profesia bolnavului, dar și posibilitatea unei carențe calitative a macrofagului. Determinările cantitative făcute pentru stabilirea densității sporilor aspergilari în condițiile climatului nostru au arătat că în aer liber există în medie 5 spori aspergilari pe 1 m^3, iar în condiții speciale (grajduri, depozite de furaje, silozuri, mori, fabrici de pîine, unele industrii care folosesc procedee de fermentație etc.) numărul sporilor poate depăși cifra de 20 000 pe 1 m^3 aer.

Cu o frecvență mai redusă în patologia umană mai intervin A. niger, A. nidulans, A. terreus, A. glaucus, A. restrictus și A. ochraceus.

Manifestările aspergilare bronhopulmonare sînt legate de acest fung condiționat patogen a cărui prezență are o semnificație variabilă putînd fi simplu contaminant, saprofit, parazit elementar sau parazit cu toate atributele patogenității. Ca simplu saprofit, prezența sa poate determina un astm bronșic, iar ca parazit elementar provoacă aspergiloamele. Celelalte manifestări aspergilare bronhopulmonare sînt datorate stării de parazit patogen.

*Morfopatologie**. Reacția structurilor bronhopulmonare la *Aspergillus* determină, în funcție de locul infestării, eficiența apărării locale și concentrarea fungilor și antigenelor lor, trei tipuri de manifestări:

---

* Alex. Eskenasy.

a) Primul tip de reacție este corelat cu inhalarea antigenelor fungice pe un fond reactiv rino-bronșic, și se manifestă prin rinite sau astm bronșic aspergilar: mucoasele respective sînt edemațiate și conțin granulocite și eozinocite.

b) Al doilea tip de reacție se manifestă prin dezvoltarea infiltratelor pulmonare cu eozinofile (pneumonii cu eozinofile), care coincide cu dezvoltarea precipitinelor antiaspergilare. Leziunile infiltrativ-acumulative interesează lobulii (pereții alveolari), ariile interbronhovasculare și straturile subepiteliale ale bronhiilor și sînt formate din histiocite, plasmocite și eozinofile, primele dispuse difuz, ultimele concentrate în grupuri.

c) Al treilea tip de reacție conduce la acumularea și multiplicarea fungilor într-o zonă limitată a plămînului sau într-o cavitate preformată. Atît primul caz (aspergilom primar), cît și al doilea (aspergilom secundar, de aproximativ 20 de ori mai frecvent decît primul), constă în mase dense de hife aspergilare, necrozate central și limitate de un țesut de granulație bogat în histiocite, plasmocite și eozinofile, mai subțiri și mai sărac celular în cazul aspergiloamelor primare. În cazul celor secundare, pereții vechii cavități pot fi identificați histopatologic, uneori și leziunile anterioare tuberculoase sau supurative.

*

Molina distinge cinci forme de aspergiloză repartizate diferit după cum subiecții sînt atopici sau neatopici.

a) La subiecții atopici se observă fie astm aspergilar, cînd este prezentă numai o reacție de tip I (reaginică), fie aspergiloză bronhopulmonară alergică, prin asocierea unei hipersensibilități de tip I și III (Coombs și Gell).

b) La subiecții neatopici se pot întîlni infecții saprofite (aspergilom, bronșită, lobită aspergilară), aspergiloza invazivă în care parazitismul este net patogen și alveolita extrinsecă care ocupă o situație patogenică aparte.

Diversele entități incluse în capitolul aspergilozelor cu patogenie dominată de substratul lor imunoalergic apar mai mult ca rezultatul cronologiei în care s-a succedat descrierea lor decît ca o consecință a unei concepții patogenice unitare.

Aspergilozele pneumonice sînt mai frecvente la copil decît la adult: aspergilomul a fost însă descris în exclusivitate la adult. De obicei aspergilomul este secundar, prin grefare într-o cavitate preformată (cavernă deterjată, abces vindecat, bronșectazie, chisturi etc.), situată mai frecvent în lobii superiori și mult mai rar poate fi etichetat ca primitiv, cînd controlul anatomopatologic al piesei de exereză nu regăsește un context lezional preexistent de altă natură.

Tabloul clinic. Simptomele predominante sînt tusea productivă cronică și manifestări hemoptoice, întîlnite în 60—80% din aspergiloame. Uneori este greu de precizat dacă simptomele sînt de natură alergică, inflamatorie sau obstructivă. Mai rar au fost descrise forme bronhopneumonice la subiecții cu rezistență scăzută (tratați cu corticoizi sau leucopenici). Uneori infecția poate disemina hematogen și alte organe sau poate prin efracție pătrunde în pleură sau pericard sau traversa diafragmul. Infecția pleurei este mai des secundară unei pungi restante cu fistulă bronşică şi pe această cale, fie se grefează un aspergilom intrapleural, fie se produce un empiem aspergilar cu lichid de culoare şocolatie.

Radiologic imaginea clasică a aspergilomului constituit, de opacitate rotundă, cu semilună aerică la polul său superior este precedată de opacităţi cu structură granulară depuse la polul inferior al cavităţii.

Ulceraţia bronşică aspergilară şi bronşita aspergilară sînt numai de menţionat, prima fiind rară, iar cea de a doua încă incomplet conturată, deşi Pepys şi Scadding afirmă că cel puţin în Marea Britanie aspergilii joacă un rol important în afecţiunile bronşice cronice.

Tratamentul aspergiloamelor pulmonare este chirurgical, cînd nu există contraindicaţii operatorii. De la lobectomii, care iniţial se executau în exclusivitate (de teama de a nu se deschide aspergilomul), s-a trecut treptat la segmentectomii şi apoi la tehnici de abord direct.

În cazurile cu aspergiloame inoperabile s-au încercat instilaţii endobronşice, puncţii transtoracice şi instilaţii cu Amphotericină B, prin catetere intracavitare, obţinîndu-se unele rezultate favorabile. Împreună cu serviciul de bronhologie am utilizat cu unele bune rezultate plombajul aspergiloamelor cu o pastă în care s-a încorporat Pimafucin (pimaricină). În ultimii ani au fost realizate noi progrese prin intrarea în uz a unor noi antibiotice antifungice şi utilizarea unor tehnici de control prin embolizare a hemoptiziilor din aspergiloame.

Ancotil (5-fluorocitozina) este un antibiotic cu acţiune fungistatică şi fungicidă, bine tolerat, cu bună difuziune după administrarea orală şi este activ asupra unor grupe de specii de *Aspergillus*. *A. fumigatus* este specia cea mai sensibilă, dar pot exista tulpini cu rezistenţă primară într-o proporţie foarte importantă. Posologia în aspergiloze este de 150—200 mg/kg corp în 24 de ore cu administrare de 2—12 luni. Flucitozina şi Amphotericina B sînt sinergice prin acţiunea Amphotericinei B asupra membranei celulare, care măreşte penetrarea şi încorporarea Flucitozinei.

Canesten (clotrimazol) este un derivat imidazolic cu spectru antifungic larg, dar care după administrarea orală produce frecvent tulburări urinare şi digestive importante.

CANDIDIAZA

Candidiaza (candidoza) este o micoză oportunistă provocată de unele specii de *Candida*, în special *C. albicans*, cu răspîndire geografică nepreferenţială. Candida este un fung levuriform, de 2—4 microni în diametru, cu inmuguriri unipolare, considerat de unii ca avînd o mai mare semnificaţie patogenă atunci cînd la examenul extemporaneu se întîlnesc concomitent atît forme levurice, cît şi pseudomicelii. Prelevările secreţiilor bronşice pentru examen micologic trebuie să evite contaminarea orofaringiană şi să fie adresate imediat laboratorului.

Pot exista diverse grade de afectare bronşică de la manifestări aproape nesemnificative pînă la formele severe. Bronşita, care se însoţeşte de „muguet“ bronşic, este uşor de diagnosticat la examenul bronhoscopic, dar această formă este rar întîlnită. Keeny în California, Kashkin şi co-

29*

lab. în U.R.S.S. au subliniat caracteristicile astmului bronşic provocat de *C. albicans* şi au încriminat rolul contactului prelungit cu acest fung levuriform la nivelul mucoasei bronşice, indiferent de faptul dacă invadează sau nu submucoasa. Tulburările survin mai ales în sezonul cald, după terminarea perioadei polenurilor, dar evicţiunea din mediu nu le influenţează.

Simptomatologia şi aspectele radiologice ale candidozei pulmonare sînt nespecifice şi aceasta explică dificultăţile acestui diagnostic. Se întîlnesc condensări sistematizate sau nesistematizate, diseminări nodulare şi în cazuri rare caverne cu pereţi subţiri în care uneori se pot grefa micetoame. Diagnosticul se bazează în primul rînd pe descoperirea candidei (pseudohife) în secreţiile bronşice, în frotiu şi culturi.

Testele cutanate cu candidină trebuie citite imediat, semitardiv şi întîrziat, dar interpretate izolat nu au valoare diagnostică. Ca examene de laborator se foloseşte comparativ o baterie de teste, care include dubla difuziune Ouchterkiny, dozarea anticorpilor fluorescenţi şi inhibarea migrării leucocitare.

În formele bronşitice se utilizează cu bune rezultate aerosoli cu suspensii de Pimafucin sau de Stamicin. În localizările pulmonare 5-fluorocitozina (Ancotil) *per os* se administrează pe o durată suficientă (în medie 60 de zile) pentru a împiedica recăderile; doza este de 150 mg/kg corp/zi administrată în prize la 6 ore.

GEOTRICHOZA

Este o micoză produsă de specii de *Geotrichum* (mai frecvent *Geotrichum candidum*), cu răspîndire geografică largă, dar semnalată cu o frecvenţă aparent mai mare în Brazilia. Sursa infecţiei poate fi exogenă sau endogenă, căci se întîlneşte atît în sol, cît şi ca saprofit la om, în gură, faringe şi intestin. Printre cauzele favorizante intervin în special infecţiile cu b. Friedländer, diabetul zaharat şi toate afecţiunile sau aplicaţiile terapeutice care deprimă imunitatea.

Manifestările oro-faringiene sînt similare celor produse de *Candida* şi diferenţierea se face numai prin examenul micologic, care evidenţiază la examenul direct artrospori rectangulari de 8—12 microni, cu dispoziţie caracteristică în Y şi cu prezenţa tubilor germinativi ataşaţi lateral la una din extremităţile artrosporului.

Determinările bronşice şi pulmonare sînt mult mai rare decît cele orofaringiene. Atît în forma bronşitică, cît şi în cea pulmonară expectoraţia poate fi abundentă, purulentă, cu aspect gelatinos. Bronşitele se însoţesc frecvent de manifestări astmatiforme şi eozinofilie.

Leziunile pulmonare sînt de tip infiltrativ, de densităţi variabile, mai frecvent bilaterale şi însoţite ades de caverne cu pereţi subţiri.

În scop diagnostic s-a utilizat un test cutanat şi un test de aglutinare, fără rezultate concludente.

Ca tratament, Stamicina este activă local în manifestările orofaringiene.

Nici una din 12 tulpini testate de noi nu au fost sensibile la concentraţiile serice de Amphotericină B realizabile în clinică. 5-fluorocitozina

(Anofil) administrată *per os* în doza de 100 mg/kg/zi realizează concentrații serice de 10—40 gama/ml, care depășește pragul sensibilității tulpinilor de *Geotrichum candidum* (6 gama/ml).

CRIPTOCOCCOZA

Criptococcoza (toruloza, blastomicoza europeană) este o micoză provocată de *Criptococcus neoformans*, a cărui răspîndire geografică este largă. *C. neoformans* este o levură care se înmulțește prin înmugurire unipolară, are un diametru de 5—15 microni și o capsulă groasă polizaharidică, care pe preparatele colorate cu tuș de china apare ca un halou clar pericelular. *C. neoformans* este rar un patogen primar și mai frecvent apare ca oportunist, în asociere cu o maladie Hodgkin, limfosarcom, leucemii, lupus eritematos sistemic etc.

Histopatologic aspectul cel mai pregnant îl constituie faptul că reacția celulară este minimă, fiind constituită de limfocite celule epitelioide, celule plasmatice și rare celule gigante conținînd *C. neoformans*.

Localizarea cea mai frecventă este o meningoencefalită cu evoluție asemănătoare cu a celei de etiologie tuberculoasă. Deși plămînul este principala poartă de intrare a infecției, localizările pulmonare se situează pe locul al doilea în ordinea frecvenței, căci focarele primare pulmonare pot rămîne de multe ori clinic inaparente.

Manifestările clinice și radiologice sînt variate și necaracteristice. Localizările pulmonare pot fi uneori asimptomatice. Febra, dacă există, este în general moderată. Tusea se întîlnește cam în 2/3 din cazuri, iar durerile toracice și hemoptiziile sînt prezente cam în 1/3 din cazuri. Radiologic manifestările pulmonare sînt mai frecvent bilaterale și fără localizări preferențiale. Leziunile de tip infiltrativ cu contur difuz sînt cele mai frecvente, dar se mai pot întîlni și aspecte de condensări tumorale sau de leziuni nodulare. Torulomul se prezintă radiologic cu aspect identic cu al aspergilomului. Manifestările clinice și radiologice ale criptococcozei pulmonare pot simula uneori un cancer primitiv sau metastatic pulmonar.

Atît testele cutanate, cît și reacțiile serologice, cu toată diversitatea tehnicilor ce au fost propuse, nu pot fi considerate că aduc un aport diagnostic important. Uneori fungul poate fi găsit în spută, alteori este necesară pentru diagnostic o biopsie pulmonară.

În tratamentul criptococcozei meningeale sau pulmonare 5-fluorocitozina (30—150 mg/kilocorp în 24 de ore) se poate administra singură sau în asociere cu Amphotericina B. Miconazolul (Daktar) cu remarcabila sa lipsă de toxicitate a constituit un real progres terapeutic fiind administrat inițial pe cale intravenoasă și apoi continuat *per os*.

FICOMICOZA (MUCORMICOZA)

Mucormicoza este o boală gravă provocată de fungi din familia mucoraceelor, care include genurile *Rhizopus*, *Mucor* și *Absidia*. Toate trei au fost identificate în leziuni provenind de la om și de la animale. Sînt fungi filamentoşi neseptaţi, ubicuitari în natură şi sporii lor, rotunzi sau eliptici de 6—8,5 microni în diametru sînt prezenţi în atmosferă aproape tot timpul anului, diminuînd numai în lunile calde şi secetoase. Este o micoză cu pronunţat caracter oportunist, favorizată de existenţa unui diabet zaharat, leucemii, limfoame, corticoterapii prelungite etc. Poate afecta toate organele şi sistemele, dar mai frecvent se localizează la nivelul sistemului nervos central, plămînului, sinusurilor paranazale şi tractului gastrointestinal. Fungii se regăsesc mai ales în pereţii vaselor organelor invadate, producînd numeroase leziuni de arterită, flebită, tromboză şi zone de infarctizare.

Localizarea pulmonară evoluează ca o bronhopneumonie progresivă cu tahipnee, febră ridicată, stare toxică. Evacuarea prin tuse a zonelor necrozate din leziune lasă uneori o cavitate vizibilă radiologic şi permite descoperirea fungului în spută. Uneori tabloul clinic este similar cu cel al aspergilozei pulmonare. În unele cazuri infecţia care începe în nas şi sinusurile paranazale diseminează, cu diverse localizări: meningoencefalită, globul ocular sau tromboza arterei oftalmice, invazia orbitei, a arterei carotide etc.

Radiologic opacităţile pulmonare sînt de obicei omogene reflectînd obstrucţia vasculară, iar cavităţile care se întîlnesc relativ frecvent au pereţii neregulaţi şi ades cu nivel lichid. Se mai întîlnesc şi calcificări nodulare diseminate.

Evoluţia este de obicei rapid fatală, dar în cazuri rare a putut fi oprită prin rezecţia unor leziuni pulmonare limitate şi administrarea concomitentă de Amphotericină B, intravenos.

SPOROTRICHOZA

Sporotrichoza este o micoză cu evoluţie de obicei cronică şi benignă, cu distribuţie geografică nepreferenţială.

Sporotrichum Schencki şi Sporotrichum Beurmanni sînt fungi dimorfi care trăiesc ca saprofiţi pe vegetale şi de obicei pătrund în organismul uman prin plăgi înţepate cu diverse fragmente vegetale, întîlnindu-se mai ales la grădinari şi la cherestigii. Se consideră însă că plămînul şi tractul gastrointestinal constituie de asemenea posibile porţi de intrare. De la nivelul plăgii cutanate înţepate se produc diseminări pe traiectul limfaticelor. Acest traiect limfatic apare subliniat printr-un şirag de noduli subcutanaţi, uneori ulceraţi. Sporotrichoza diseminată seamănă cu tuberculoza sau cu un cancer.

Radiologic pulmonar apar arii de infiltraţie cu aspect de miliară sau mai dense de tip tumoral localizate mai ales juxtahilar şi însoţite de adenopatii.

Diagnosticul se pune prin identificarea fungului prin culturi sau în frotiu din spută. Pot fi de ajutor şi reacţiile de aglutinare, de fixare a complementului şi testarea cutanată.

Tratamentul cu iodură de potasiu în doze mari şi pe perioade suficient de îndelungate continuă a fi utilizat, fiind singura micoză în care acest tratament se consideră eficace; dozele sînt de 2 ml×4/zi din soluţia de iodură de potasiu (1 g/ml).

ALLESCHERIOZA PULMONARĂ

Allescheria boydii (Monosporium apiospermum) este un fung saprofit al solului, care poate provoca la om și determinări pulmonare, întîlnite mai ales în mediu agricol. Carles și colab. (1979) au recenzat 22 de cazuri cu localizări pulmonare publicate în Europa și S.U.A., subliniind că pe plan clinic și radiologic manifestările seamănă frecvent cu cele date de aspergilom, dar se mai întîlnesc și leziuni infiltrative sau cavitare.

După exereze s-au notat recifive relativ frecvente (4 din 14 cazuri operate), ceea ce pune problema unui tratament asociat folosind Econazol sau 5-fluorocitozină (Ancotil).

ADIASPIROMICOZA (HAPLOMICOZA)

Adiaspiromicoza este determinată de prezența la nivelul plămînului a unui fung aparținînd genului *Emmonsia,* care dă îmbolnăviri frecvente la rozătoare, dar în cazuri rare poate da îmbolnăviri și la om. Răspîndirea geografică este largă și dintre țările vecine cu noi a fost semnalată în Cehoslovacia și Bulgaria.

TORULOPSIS GLABRATA

În literatură s-au publicat pînă în prezent aproximativ 60 de cazuri de îmbolnăviri la om dintre care 10 erau localizări respiratorii. *T. glabrata* este o levură ovală de 3×4 microni, care nu produce pseudomicelii. Tratamentul cu Amphotericină B a fost înlocuit în prezent de tratamentul cu 5-fluorocitozină (Ancotil).

HISTOPLASMOZA

Histoplasmoza este o micoză endemică a cărei localizare geografică preferențială include mai ales zonele centrale și orientale ale Americii de Nord, zona canalului Panama, America de Sud, Africa Centrală și unele zone continentale și insule din sudul Asiei.

H. capsulatum este un fung dimorf a cărui fază miceliană se dezvoltă în solurile care întrunesc condițiile de umiditate și compoziție chimică favorabilă. Aparatul respirator este cea mai importantă poartă de intrare a infecției. După ce sporii sînt inhalați împreună cu praful, dau naștere fazei levurice, de aspect ovalar, de 3—5 microni în diametru, care se regăsește mai ales în citoplasma macrofagelor.

În Africa Centrală predomină *H. duboisii,* care diferă morfologic prin dimensiunile mai mari ale fazei levurice și mai ales prin localizările sale clinice, care predomină la nivelul pielii și oaselor, afectarea plămînului fiind mai rară.

Un număr de 162 IDR cu histoplasmină efectuate de noi începînd din anul 1952 în scop de diagnostic diferențial la bolnavii prezentînd calcificări pulmonare sau cu profesiuni considerate ca favorizînd infecția (crescători de porumbei, geologi, speologi etc.) nu au decelat nici un caz de infecție autohtonă, singurele 5 reacții pozitive fiind întîlnite la subiecți care staționaseră mai îndelungat în arii endemice, extraeuropene.

În ariile endemice testul cutanat la histoplasmină poate ajunge să fie pozitiv pînă la 80% din populație, dar majoritatea infecțiilor sînt inaparente sau latente. Incubația este în medie de 18 zile și în ordinea descrescîndă a frecvenței se descrie: o boală primară, o boală cronică sau de reinfecție și o formă diseminată.

Morfopatologie*. Leziunea primară histoplasmatică este asemănătoare focarului primar tuberculos. Granulomul are la bază fagocitoza parazitului de către histiocite, cu reacție celulară endotelială, granulocitară și limfocitară, cu celule gigante și necroză cazeoasă; leziunea se propagă pe limfatice și interesează limfoganglionii locoregionali cu cazeificarea acestora. Leziunea postnecrotică (*histoplasmul*) este similară tuberculomului stratificat, cu delimitarea repetată fibroconjunctivă a maselor cazeoase. Calcificarea acestor leziuni este mai rară decît în tuberculoză, iar Histoplasma persistă în masele cazeoase. Diseminarea tardivă este posibilă, cu leziuni pulmonare nodulare și pneumonice.

Leziunile histoplasmatice secundare depind de dezvoltarea hipersensibilității celulare și au aspecte necrotice cu reacție perinecrotică moderată, evoluție posibilă spre excavare cu delimitare redusă; în aceste condiții, extensiunea și diseminarea extrapulmonară sînt frecvente.

*

Boala primară este de obicei benignă, fără manifestări clinice și se decelează obișnuit prin pozitivitatea reacțiilor la histoplasmină și prin prezența radiologică a sechelelor calcificate. Uneori pot însă fi surprinse opacități infiltrative și adenopatii hilare. În această perioadă se pot produce diseminări, decelate prin prezența ulterioară a calcificărilor splenice.

În forma pneumonică apar condensări sistematizate întovărășite de adenopatii hilare. Mai rar aceste adenopatii pot apărea și izolate. Condensările rotunde de tip histoplasmom se pot întovărăși de calcificări la periferie.

Tipul nodular difuz apare după expuneri masive, care la distanță de 1—2 ani duc la aspecte de calcificări diseminate.

Tipul cronic este considerat ca rezultatul unei reinfecții exogene sau endogene și se caracterizează prin prezența de condensări și de excavate, care sînt cu atît mai greu de diferențiat de tuberculoză cu cît aceste două afecțiuni pot coexista și colabora la producerea tabloului radiologic.

Forma diseminată prezintă diverse grade de intensitate a manifestărilor clinice, uneori putînd fi deosebit de gravă.

Histoplasmomul crește lent în volum timp de mai mulți ani. Se presupune că această creștere se datorează reacției gazdei prin formare de colagen și fibroză la periferia leziunii, ca răspuns la prezența antigenului în centrul histoplasmomului. Același mecanism ar sta și la baza producerii granuloamelor mediastinale și a fibrozei mediastinale cu repercusiuni asupra arterelor pulmonare, venelor pulmonare, bronhiilor şi/sau venei cave superioare.

---

* Alex. Eskenasy.

Testul fixării complementului, pozitiv de la diluţia $1:32$, este considerat, ca şi testul de aglutinare a latexului, numai ca un element de orientare a diagnosticului. În zonele neendemice, creşte semnificaţia diagnostică a testului cutanat la histoplasmină.

Testele cutanate şi testele serologice nu sînt suficiente pentru un diagnostic de certitudine; ele orientează spre căutarea agentului etiologic prin cercetări microbiologice şi histopatologice. Există uneori reacţii încrucişate între histoplasmoză şi blastomicoză şi într-o mai mică măsură între coccidioidomicoză şi histoplasmoză.

În formele severe frotiul de sînge periferic colorat Wright poate fi pozitiv şi deasemenea pot fi pozitive frotiurile din puncţie-biopsie de măduvă osoasă, colorate cu argint metenamină.

Puncţia biopsie hepatică dă rezultate pozitive şi în cazurile cu evoluţie clinică benignă. Culturile din urină pot fi pozitive în cazurile grave şi moderate. Inoculările se fac la şoareci.

Tratamentul cu Amphotericină B se face numai în cazurile a căror gravitate justifică riscurile ce decurg din toxicitatea drogului. Sulfamidele au un grad redus de eficacitate şi apar numai ca o alternativă de ales în cazurile în care amphotericina B este contraindicată.

Amphotericina B este un macrolid heptaen, practic insolubil în apă care se leagă de sterolii (în special de ergosterolii) membranei celulare fungice şi îi cresc permeabilitatea, ceea ce duce la pierderea unor componente esenţiale în special potasiu şi glucoză. Concentraţia inhibitorie minimă variază pentru fungi între 0,02 şi 1 g/ml. Concentraţia fungicidă minimă de obicei nu depăşeşte dublul CIM, ceea ce de obicei se realizează cu o doză de 25—35 mg.

Dozările concentraţiilor serice ale drogului ajută la stabilirea dozelor eficace şi a limitei inferioare a toxicităţii.

Se administrează în sol glucoză 5%, în concentraţii care să nu depăşească 10 mg/100 ml. Numai o mică parte este excretată zilnic şi excreţia continuă 3 săptămîni după întreruperea tratamentului. Perfuzia trebuie să fie lentă şi să nu depăşească 100 ml pe oră. Doza iniţială de 5 mg se creşte de obicei cu 5 mg de la o perfuzie la alta. După primele 2—3 perfuzii zilnice se trece la administrarea la 48 de ore. În raport cu toleranţa, uneori creşterea trebuie făcută mai lent, repetînd doza precedentă. Doza totală se situează între 1,5—2,5 g, ceea ce înseamnă o durată totală a tratamentului de 6—10 săptămîni.

Reacţiile adverse sînt frecvente şi includ febră, frisoane, anorexie, greţuri, vărsături şi depresie. Antihistaminicele şi aspirina se administrează pe toată durata perfuziilor şi ades trebuie recurs şi la Hemisuccinatul de hidrocortizon, care poate fi inclus în perfuzie, iar pentru evitarea tromboflebitelor se poate adăuga în perfuzie heparină 10—25 mg. Hipokaliemia este frecventă cu astenie şi aritmie, dar complicaţia majoră este cea renală cu azotemie. Leziunea renală uneori se manifestă sau progresează pînă la 2 ani după încetarea tratamentului. *Clearance*-ul creatininei trebuie controlat frecvent. Anemia şi alte complicaţii prin deprimarea funcţiei măduvei osoase sînt frecvente, dar mai puţin grave decît complicațiile renale. Administrarea bicarbonaților, utilizarea manitolului pentru soluția de perfuzie a drogului nu au redus toxicitatea la om, deși unele experiențe pe animale pledau în acest sens.

COCCIDIOIDOMICOZA

Coccidioidomicoza este o micoză endemică a cărei distribuție geografică include mai ales sud-vestul Statelor Unite, Mexic, America Centrală, Venezuela, Argentina și Paraguay. Zonele endemice au caracter asemănător semideșertic (Febra din San Joaquim, Febra deșertului etc.).

Coccidioides immitis este un fung dimorf cu o fază vegetativă în sol unde formează artrospori și o fază parazitară la om cu formare de endospori. Ca și în cazul histoplasmozei, s-a crezut la început că este vorba de un protozoar. *C. immitis* crește pe mediile de cultură sub formă filamentoasă. În țesuturi se dezvoltă sub forma unor sferule conținînd endospori. Manipularea sa este periculoasă și pînă în prezent s-au descris aproximativ 200 de cazuri de infecții de laborator.

În ariile endemice aproximativ 50% din noii sosiți își pozitivează testele cutanate după primul an. Infestarea se face pe cale aerogenă și incubația este de 7—10 zile. Manifestările cutanate și pulmonare sînt localizările cele mai frecvente. Aproximativ 20% din cei infectați au discrete manifestări clinice și/sau radiologice. În formele benigne manifestările clinice — cînd există — sînt de tip pseudogripal, iar cele radiologice de tip infiltrat fugace. Numai 1—8% din infectați au manifestări clinice mai prelungite, însoțite radiologic de condensări de tip pneumonic, caverne cu pereți subțiri sau densificări nodulare. Formele diseminate grave sînt foarte rare producînd radiologic un aspect de miliară cu adenopatii. Nu se întîlnesc nici bronșiectazii nici fibroze pulmonare difuze. Pleureziile se întîlnesc relativ rar.

În ultimii 8 ani prin utilizarea unor noi tehnici de diagnostic de laborator, bazate în special pe imunodifuziune și prin utilizarea sferulinei, care s-a dovedit mai eficace decît coccidicidina pentru testarea cutanată, se poate considera că nu există altă boală fungică în care rezultatele testului cutanat și rezultatele testelor serologice să aibă mai mare valoare pentru diagnostic și prognostic. Testul cutanat se pozitivează 10—20 de zile după infestare și rămîne pozitiv indefinit, cazurile de negativare fiind rare. La pacienții cu eritem nodos și/sau eriteme multiforme testele cutanate trebuie făcute cu diluții mai mari (1 : 10 000), căci reacțiile locale și focale sînt foarte intense.

Pentru punerea în evidență a *C. immitis* în țesuturi biopsiate sau prelevate la necropsie, colorația Grocott-Gomori cu argint metenamină dă cele mai bune rezultate.

În ultimii 20 de ani tratamentul cazurilor grave s-a bazat pe amphotericină B, dar introducerea Miconazolului (Daktar) în tratamentul acestei micoze a reprezentat un progres important, atît în ce privește eficacitatea, cît și lipsa de efecte secundare, singura complicație citată fiind pruritul.

Miconazolul este un derivat de imidazol a cărui doză optimă este de 10 mg/kg administrată i.v. în perfuzii de 200—500 ml ser fiziologic la 8 ore.

BLASTOMICOZA NORDAMERICANĂ

Blastomicoza nordamericană este o micoză endemică a cărei denumire indică numai aria sa de maximă prevalență, dar care se întîlnește și în America Centrală, America de Sud și Africa. Aria sa de extindere geografică corespunde în mare măsură cu cea a histoplasmozei, dar o depășește spre nord, extinzîndu-se și în Canada.

Blastomyces dermatitidis este un fung dimorf a cărui fază levuriformă poate provoca îmbolnăvirea la om, iar faza micelială se dezvoltă în sol. În țesuturi apare ca un microorganism rotund sau ovalar, cu dublu contur și înmugurire unipolară de 5—15 microni în diametru. Nu a fost izolat niciodată din natură, ci numai de la oameni și animale, în special găini.

Leziunile pulmonare se întîlnesc cu aceeași frecvență cu care se întîlnesc și manifestările cutanate de tip verucos.

Maladia se caracterizează printr-o mare varietate a aspectelor clinice și o mare diversitate a gravității evoluțiilor.

Uneori manifestările pulmonare pot fi grave de la debut și progresează rapid către un sfîrșit fatal, dar frecvent se pot întîlni și forme atenuate sau chiar fără manifestări clinice, deși radiologic pot apărea aspecte condensante nesistematizate sau infiltrate multiple cu diseminare hematogenă. Bolnavul în faza acută poate prezenta febră, tuse productivă, mialgii și artralgii sau alteori pot predomina durerile pleuretice. Segmentele posterioare ale lobilor superiori sînt ceva mai frecvent interesate, dar se întîlnesc localizări și în ceilalți lobi pulmonari. În forma pulmonară cronică predomină fibroza. Cavernele se întîlnesc rar.

În faza acută se produce uneori eritem nodos.

Diseminările hematogene mai produc leziuni cutanate, leziuni osoase (în special vertebrale și în oasele lungi), epididimită, orhită, prostatită și în cazuri rare meningoencefalite.

În scop diagnostic se utilizează reacția de fixare a complementului și o reacție de dublă difuziune. Testul cutanat poate da uneori reacții încrucișate cu histoplasmoza.

Tratamentul cu Amphotericina B a ameliorat parțial prognosticul grav al acestei afecțiuni și trebuie totdeauna administrat ca tratament de acoperire în cazul rezecțiilor unor leziuni pulmonare limitate. Perfuziile cu hidroxistilhemidin isothionat (225 mg/zi) ferită de lumină, cu durata de 1—2 ore sînt încă utilizate. Drogul se concentrează în ficat și suferințele funcției hepatice sînt o contraindicație.

BLASTOMICOZA SUDAMERICANĂ

Blastomicoza sudamericană (Paracoccidioidomicoza) este o micoză endemică care se întîlnește în special în Brazilia și în mai mică măsură în Argentina și Peru și în alte state ale Americii de Sud și Americii Centrale. Deși afecțiunea este concentrată în arii relativ limitate, fungul nu a putut fi izolat în natură și nu se cunoaște habitatul său. Poarta de intrare principală se consideră în prezent că este cea pulmonară.

Blastomyces brasiliensis este un fung dimorf a cărui fază levuriformă, cu un diametru de 10—60 de microni prezintă înmuguriri multipolare, cu o bază îngustă de implantare, dînd aspectul de blastospori în coroană.

Tabelul I

Spectrul comparativ al antifungicelor de contact

	Pimaricin (Pimafucin) CMI (gama/ml)	Nystatin (Stamicin) CMI (gama/ml)
C. albicans	3—10	3,12
C. tropicalis	3—12	6,25
T. glabrata	3,5	—
A. fumigatus	1,2—20	3,12
A. niger	1,8	—
Mucor species	1,2	—
Penicillium species	1—1,5	13
H. capsulatum	3	1,56
Sporotrichum schencki	12	12,5
C. immitis	2,2—5	1,56
Mai este activ și față de:		
Trichomonas	20	—

Tabelul II

Spectrul antifungic comparativ

Antibiotic	Amphotericina B	5-Fluorocytosina	Clotrimazol	Miconazol	Econazol	Ambruticina
Posologie	1 mg/kgc i.v.	100 mg/kgc per os	15 mg/kgc per os	15 mg/ i.v.x x2	200 mg i.v.x x4	per os
Conc. serică (gama/ml)	0,2—4	10—40	0,5—5	1—10	1—2,5	1

— Concentrațiile minime inhibitorii (gama/ml)

C. albicans	0,04—1,5	0,1—3	0,1—1,5	1—10	0,04	100
C. tropicalis	0,09—1,5	0,1—3	0,1—1,5	—	—	—
Crypt. neof.	0,01—1,5	0,1—3	1,5	1—10	1—2,5	100
A. fumigatus	0,8 —1,5	1—25	3,5—50	—	—	75
A. nidulans	0,4	12—100	50	—	—	—
A. flavus	3,5	100	100	—	—	—
T. glabrata	0,04	0,1	0,04	—	—	—
Geotr. cand.	6,25	6,25	12,5	—	—	—
H. capsulatum	0,04—1,5	100	3,5	0,1	0,1	0,2—0,4
H. duboisi	0,04—1,5	100	1,50	0,1	0,1	0,2—0,4
B. dermat.	0,04—0,8	25	0,2	0,1	0,1	—
C. immitis	0,8	100	0,4	1	—	0,025
B. brasil.	—	100	—	0,002	—	—
S. schencki	0,15	100	1,5	—	—	50

La om manifestările sînt cutanate (leziuni ulcerative plecate de la nivelul delimitărilor cutaneomucoase, cu adenopatii satelite fistulizate) şi viscerale (în special pulmonare).

Infecţia este de obicei asimptomatică sau asociată cu o tuse productivă. Radiologic aspectul este la început al unei miliare bilaterale, fără adenopatii hilare. Treptat se instalează o fibroză foarte accentuată. Leziunile cavitare se produc la aproximativ 1/3 din pacienţii cu această afecţiune; condensările şi interesarea pleurei sînt rare.

S-au citat cazuri cu analize serologice pozitive fără semne clinice, iar în unele cazuri manifestările clinice au apărut la 10—30 de ani după expunerea într-o regiune endemică. În formele manifeste de boală evoluţia este foarte severă, ducînd la exitus după 2—3 ani, dacă nu se instituie un tratament adecvat.

Testul cutanat are şi valoare prognostică, negativarea lui indicînd o evoluţie gravă.

Ca teste serologice se utilizează fixarea complementului şi dubla difuziune în gel.

Ca tratament se utilizează sulfonamidele, Amphotericina B şi Miconazolul, acesta din urmă fiind considerat în prezent ca cel mai eficace. Toate aceste droguri trebuie adminisrate pe lungi perioade de timp.

BIBLIOGRAFIE

Anastasatu C. — Pneumoftiziologie clinică p. 206—216, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1978.

Bulla Al., Golăescu Maria, Molan Maria — Micozele viscerale, Ed. medicală, Bucureşti, 1964.

Drutz J. D., Catanzaro A. — Coccidioidomycosis, Amer. Rev. resp. Dis., 1978, 117, p. 559—585 şi 729—771.

Fraser G. R., Pare J. A. P. — Diagnosis of Diseases of the Chest. vol. II, p. 765—814. Saunders Company, W. B. Philadelphia, London, Toronto, 1978.

Golăescu Maria — Diagnosticul şi tratamentul micozelor profunde. Ed. medicală, Bucureşti, 1979.

Goodwin R. A. jr., — Des Prez R. M. — Histoplasmosis, Amer. Rev. resp. Dis., 1978, **117**, 5, 929—956.

Kercea V., Molan Maria, Mihai Valeria — Examenul secreţiilor bronşice în cadrul investigaţiilor micologice într-un serviciu de pneumoftiziologie. Viaţa medicală, 1969, XVI, 20, 1 385—1 390.

Niţulescu V., Balotă V. — Micoze exotice, Ed. medicală, Bucureşti, 1981.

Raper B. K., Fennell Dorothy — The Genus Aspergillus, Ed. Williams & Wilkins, Company, The Baltimore, 1965.

Turner-Warwick Margaret şi colab. — Immunologic Lung Disease Due to Aspergillus, Chest, 1975, 68, 3, 346—355.

13.

BOLILE PARAZITARE ALE APARATULUI RESPIRATOR

Bolile pulmonare date de diverşi paraziţi, protozoare, helminţi, nematode ş.a. au o pondere diferită în diverse zone ale lumii, dar multe dintre ele se găsesc frecvent şi în ţara noastră. În cele ce urmează se expun separat chistul hidatic sau hidatidoza pulmonară şi celelalte parazitoze, inclusiv unele cu caracter tropical, care nu se găsesc decît la bolnavi veniţi din zonele respective.

13.1. CHISTUL HIDATIC PULMONAR

Prin chist hidatic se înţelege boala întîlnită la om şi animale, produsă prin dezvoltarea tumorală chistică a embrionului teniei echinococus.

Localizarea pulmonară este mai rară decît aceea de la nivelul ficatului, care reprezintă 70% din totalul chisturilor hidatice. Frecvenţa bolii şi deci şi a localizărilor pulmonare este mai crescută în unele ţări (America de Sud, Grecia, Africa Mediteraneană); la noi în ţară frecvenţa este mai mare în Dobrogea.

Etiologie. Tenia echinococcus este un parazit entozoar din clasa cestodelor, care trăieşte în intestinul unor animale carnivore (cîine, pisică, vulpe). La maturitate parazitul elimină în materiile fecale ale gazdei 400—800 ouă (embriofori) care se răspîndesc pe sol. Embrioforii ingeraţi de ierbivore sau om, ajunşi în organismul acestora, dau naştere formei veziculare a hidatozei (chist hidatic cu localizări diferite). Ciclul parazitului se încheie prin infestarea animalelor carnivore care ingeră organele parazitate, şi la care, la nivelul intestinului subţire se dezvoltă forma adultă a parazitului. Aşadar în ciclul evolutiv al parazitului omul are loc de gazdă intermediară. Infecţia se produce de obicei la persoane ce au contact cu cîini sau se ocupă cu creşterea ierbivorelor.

Patogenie. Parazitul poate ajunge în plămîni pe cale digestivă, prin inoculare directă sau pe cale aeriană.

1. *Calea digestivă.* În intestinul gazdei intermediare membrana cuticulară a embrioforilor este digerată punînd în libertate embrionul hexacant (oncosfera), care traversează peretele intestinal prin migraţie activă

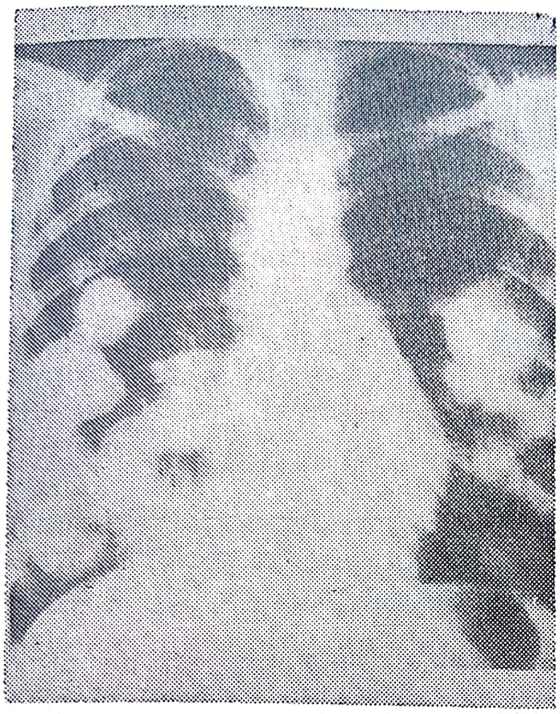


Fig. 13.1.1. — Chisturi hidatice multiple, bilateral. (Colecția conf. Fl. Barcan.)

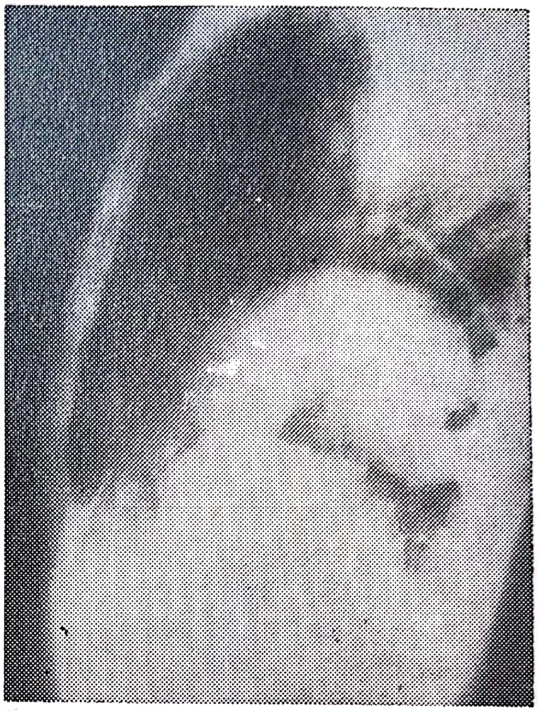


Fig. 13.1.2. — Chist hidatic deschis în bronhie, evacuat parțial; Imagine în semilună. (Colecția conf. Fl. Barcan.)

și pătrunde într-o venă de unde ajunge în circulația portală. În 70% din cazuri embrionul se oprește la nivelul filtrului reprezentat de capilarele sinusoidale hepatice.

Dévé a demonstrat că embrionul poate depăși bariera hepatică, ajungînd în venele suprahepatice, în cordul drept și de aici la nivelul filtrului reprezentat de capilarele vascularizației funcționale a plămînului, unde fixîndu-se, suferă transformarea veziculară. După unii autori embrionul hexacant poate evita filtrul hepatic, ajungînd direct în vena cavă inferioară prin venele hemoroidale, hipogastrice sau sistemul Retzius.

2. *Calea aeriană.* Ouăle de tenia echinococcus pot pătrunde direct în arborele bronșic, împreună cu praful inhalat. Această ipoteză a fost verificată experimental. Mecanismul infestării explică posibilitatea existenței chisturilor hidatice multiple la nivelul plămînului (fig. 13.1.1). Existența chisturilor hidatice pulmonare fără alte localizări viscerale pledează de asemenea pentru însămînțarea pe cale aeriană.

3. *Echinococoza secundară metastatică pulmonară hematogenă* constituie o excepție, fiind de obicei generată de ruperea unui chist hidatic al inimii.

4. *Echinococoza secundară bronhogenică* este determinată de inocularea retrogradă bronhopulmonară secundară fisurării sau ruperii unui chist hidatic pulmonar fertil. Accidentul poate fi generat de un traumatism, o puncție toracică sau intraoperator.

Morfopatologie. Chistul hidatic pulmonar se localizează preferențial în lobul inferior al plămînului drept, dar poate avea și alte localizări.

El are următoarea structură: membrana externă, cuticula, membrana proligeră și conținutul lichidian în care se găsesc scolexi. În general, chistul hidatic pulmonar este univezicular. Lipsa veziculelor fiice ar putea fi explicată prin rezistența scăzută pe care o opune parenchimul pulmonar, permițînd dezvoltarea centrifugă a chistului. Veziculele fiice sînt expresia suferinței veziculei primare. Ele sînt prezente în chistul hidatic hepatic în care parenchimul glandei opune rezistență chistului obligîndu-l la dezvoltarea centripetă.

Sediul chistului, repercursiunea dezvoltării sale asupra parenchimului pulmonar explică evoluția bolii, semnele clinice, complicațiile și dirijează tactica operatorie. Chistul se poate localiza:

1. central, hilar, în imediata vecinătate a bronhiilor importante;
2. centrolobar, parahilar, cu evoluție periferică de obicei interscizurală;
3. periferic, cu evoluție centrală;
4. periferic, cu evoluție strict periferică.

În ceea ce privește leziunile pulmonare secundare dezvoltării chistului, alveolele și țesutul elastic, ca și vasele sînt deplasate la periferia acestuia. Bronhiile pot fi comprimate de chist și se pot produce fistule bronșice laterale sau terminale.

Membrana perichistică este formată dintr-o zonă internă de țesut fibros hialin foarte subțire, o zonă mijlocie conjunctivo-vasculară și o zonă periferică reprezentată de turtirea alveolelor și a țesutului elastic.

Tabloul clinic. Semnele clinice sînt în raport direct cu stadiul evolutiv al chistului. De multe ori chistul este asimptomatic fiind descoperit cu ocazia unei radiografii. În chisturile necomplicate, uneori ca singur simptom poate exista *durerea* toracică, tenace, localizată într-un punct fix. Substratul fiziopatologic al ei este reprezentat de iritația foițelor pleurale viscerală și parietală. Mai mult, existența unei pleurite uscate rezistentă la tratament, trenantă, reprezenta pentru vechii clinicieni un semn diagnostic de valoare. Durerea ca prim simptom al chistului hidatic pulmonar variază ca frecvență între 28% (Cărpinișan) și 68% (Juvara).

Dispneea simptom mai rar este prezentă în chistul hidatic voluminos, în localizările pulmonare multiple și în chisturile hidatice complicate.

Tusea seacă, persistentă, frecventă este prezentă în 16—50% din cazuri.

Hemoptizia este marele simptom al hidatozei pulmonare (Dévé). Poate apărea sub formă de sîngerări mici și repetate sau ca hemoptizia importantă, precedînd deseori sau însoțind *vomica hidatica*. După Poper ea survine în 50% din cazuri.

Semnele fizice: — deformația toracelui se întîlnește rar. Poate fi prezentă în chistul hidatic gigant la copii (fig. 13.1.3) însoțită de modificări ale excursiilor respiratorii;

— percuția, auscultația în chisturile necomplicate și de dimensiuni reduse pot rămîne negative, pentru ca în chisturile mari să evidențieze o zonă de matitate circumscrisă cu murmur vezicular absent;

— se pot de asemenea pune în evidență semnele pleuritei de însoțire.

Evoluția. Unele chisturi pot rămîne *mute clinic,* fiind descoperite întîmplător. *Vindecarea spontană* este rară și poate surveni doar în cazurile de chist centrolobar, evacuat total într-o bronhie importantă

Complicațiile sînt frecvente și se pot manifesta variat:

1. *Ruptura chistului hidatic în bronhie.* În dezvoltarea sa centrifugă chistul poate interesa lumenul bronșic sub diferite forme, în raport cu sediul și mărimea sa. În momentul constituirii fistulei, spațiul perichistic intră în contact cu lumenul bronșic. Din lumen pătrund germeni în spațiul perichistic, ceea ce duce în grade diferite, pe de o parte la suferința membranei și pe de altă, parte la infecția conținutului chistului.

Deschiderea chistului în bronhie poate fi urmată de o evacuare parțială a conținutului său datorită fisurării membranei. În acest caz, manifestările clinice sînt foarte discrete sub formă de tuse cu expectorație mucoasă, uneori cu striuri sanguinolente. Membrana proligeră rămîne în interiorul cavității hidatice.

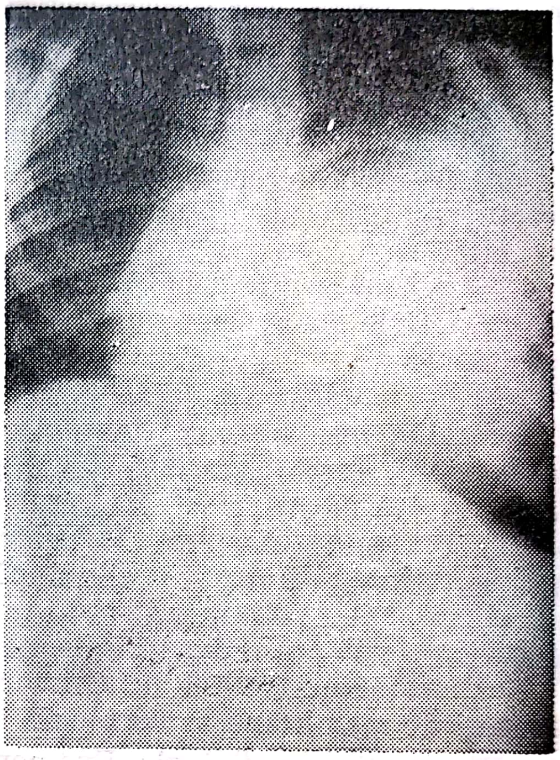


Fig. 13.1.3. — Chist hidatic gigant hemitoracele stîng.
(Colecția conf. Fl. Barcan.)

Ruptura cu evacuare masivă a conținutului în bronhii se traduce prin *vomica hidatică.* Ea poate fi uneori precedată de mici hemoptizii, chinte de tuse sau poate apărea brusc, în plină sănătate aparentă. Se manifestă prin tuse cu eliminarea unei cantități importante de lichid limpede, cu gust sărat și cu prezență de fragmente din membrana proligeră. Vomica hidatică se poate complica cu fenomene de asfixiere trecătoare. Reflexul de tuse evacuează conținutul bronșic rezolvînd fenomenele asfixice.

Hemoptizia poate precede vomica, dar poate și însoți sau urma deschiderea chistului în bronhie. De asemenea consecutiv rupturii pot apărea accidente anafilactice de grade diferite, pînă la sincopă.

2. *Supurația chistului:* odată deschis în bronhii chistul hidatic pulmonar se infectează, iar supurația este întreținută de membrana hidatică restantă. Cavitatea chistului întrunește condițiile favorabile unei supurații cronice în parenchimul pulmonar. Clinic, piopneumochistul se caracterizează prin expectorații purulente, uneori fetide. Semnele stetacustice sînt ale unei cavități supurative în parenchimul pulmonar (suflu cavernos, raluri umede).

3. *Deschiderea chistului în pleură.* Hidropneumotoraxul hidatic survine foarte rar. Complicația, cu debut acut, manifestată prin durere toracică, dispnee și semne obiective de hidropneumotorax, se datorește pe de o parte revărsării conținutului hidatic în cavitatea pleurală și pe de altă parte comunicării indirecte a cavității pleurale cu bronhia fistulizată. Deschiderea blocată a unui chist hidatic pulmonar în cavitatea pleurală este mai frecventă și nu se manifestă cu semne de accident acut.

4. *Deschiderea în organele vecine* a chistului reprezintă o complicație foarte rară (esofag sau cord).

Diagnosticul pozitiv se stabileşte prin examen clinic, probe biologice, examen radiologic şi scintigrafic.

Probele biologice testează repercusiunea chistului asupra organismului infestat în sensul existenţei unei stări de sensibilizare.

a) Intradermoreacţia Cassoni este frecvent pozitivă (80—90% din cazuri — Cărpinişan, 78% — Juvara). Antigenul utilizat trebuie să fie recoltat de la om. Se injectează intradermic 1/10—2/10 ml pe faţa anterioară a antebraţului. Citirea se face la 30 min. şi 24 ore. În caz de reacţie pozitivă apare la locul injectării o maculă cu edem sau o papulă roşie-gălbuie.

b) Eozionofilia sanguină peste 5%—7% poate fi luată în considerare. Ea rămîne însă normală în multe din cazuri sau poate fi crescută prin alte cauze. În schimb eozinofilia prezentă în revărsatul pleural traduce în 90% din cazuri existenţa unui chist hidatic pulmonar.

c) Testul eozinofiliei provocate constă în cercetarea eozinofiliei sanguine înainte şi timp de 4 zile după reacţia Cassoni.

d) Reacţia Weinberg — Pîrvu este o reacţie de fixare a complementului cu o valoare redusă în diagnostic.

e) Examenul sputei în chisturile rupte şi neinfectate poate depista resturi de membrană sau scolexi.

Diagnosticul radiologic. Examenul radiologic stabileşte nu numai diagnosticul, dar şi formele de complicaţie. Clasic se afirma că imaginea caracteristică a chistului hidatic pulmonar este o opacitate rotundă sau ovalară, omogenă, bine conturată de restul parenchimului pulmonar, ca şi cum ar fi trasă cu compasul. Această definiţie nu este valabilă în mod absolut, deoarece tumoarea parazitară poate suferi deformări ale conturului prin compresiuni extrinseci (bronhii, vase mari, scizuri, grilaj costal). Comprimarea prin chist a parenchimului înconjurător poate produce atelectazie sau congestie peritumorală marcată radiologic printr-un aspect „flou“ la periferia chistului (aspect „în pată de ulei“).

În stadiul de fisurare a chistului în bronhii, aerul ajunge în spaţiul perichistic şi se dispune împrejurul semicircumferinţei superioare dînd imaginea tipică de „semilună“ (fig. 2). Imaginea radiologică a chistului deschis în bronhie poate fi diferită. Aspectul de imagine hidroaerică în plin parenchim poate fi confundat cu orice supuraţie pulmonară focalizată. Totuşi imaginea se diferenţiază de aceea dintr-un abces pulmonar prin existenţa unei margini opace care delimitează arcul superior al cavităţii. În raport cu modul în care funcţionează fistula bronşică faţă de cavitatea hidatică pot fi prezente imagini de balonizare a cavităţii şi retenţie de membrană (fig. 13.1.4) imagine opacă circumscrisă datorită membranei hidatice după evacuarea completă a conţinutului lichidian, aspect ce poate fi confundat cu un proces proliferativ pulmonar.

Scintigrama pulmonară aduce informaţii asemănătoare celor radiologice în ceea ce priveşte localizarea chistului, precizînd în plus date despre vascularizaţia perichistică.

Diagnostic diferenţial. Pot fi luate în discuţie leziunile tuberculoase (tuberculom sau cavernă), neoformaţii maligne primitive sau metastatice, malformaţii congenitale (chisturi aeriene pulmonare, chistul dermoid, chistul celomic, chisturi pleuropericardice). În fine diferite formațiuni benigne pot fi confundate cu chistul hidatic pulmonar (neurinoame, fibroame subpleurale).

Tratament. Tratamentul chistului hidatic pulmonar este exclusiv chirurgical.

O problemă esențială privind tactica este de a preciza dacă este vorba numai de o interesare a plămînului sau și de o infestare a ficatului. În cazurile de concomitență, se va rezolva în primul rînd chistul pulmonar și apoi cel hepatic. Rezolvarea în aceeași ședință operatorie a unui chist pulmonar și a unuia hepatic, pe cale toracică, poate genera complicații în ceea ce privește chistul hepatic, întrucît abordul toracic nu permite inventarierea și tratarea eventualelor leziuni ale căilor biliare extrahepatice, frecvent interesate în evoluția chistului hepatic.

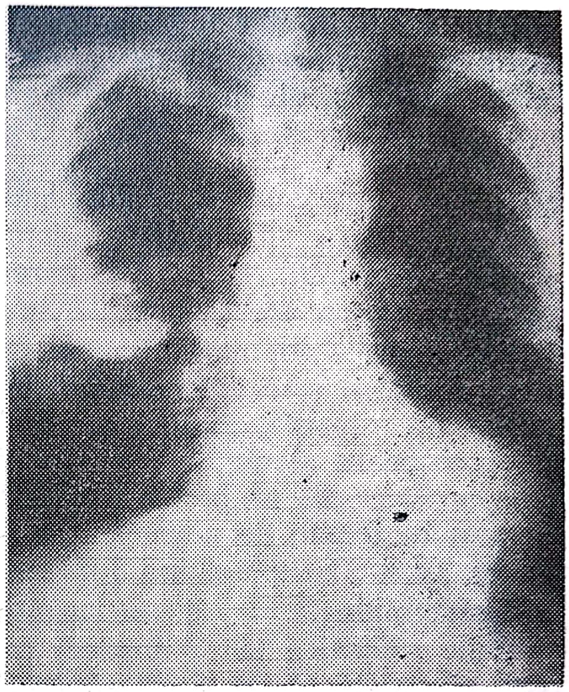


Fig. 13.1.4. — Chist hidatic cu balonizarea cavității și retenție de membrană. (Colecția conf. Fl. Barcan.)

În ceea ce privește chistul pulmonar, datorită anesteziei generale prin intubație orotraheală, intervenția poate fi executată printr-o toracotomie dirijată în raport cu localizarea chistului. Timpii operatori constau în evacuarea conținutului lichidian, extirparea membranei proligere și rezolvarea fistulelor bronșice.

În cazurile de chist hidatic supurat, cu supurație perichistică, exereza lobară sau segmentară poate fi necesară.

În fine în cazurile de chisturi hidatice multiple ce interesează ambii plămîni, este de recomandat ca intervenția să fie făcută într-un singur timp printr-o toracotomie transversală.

Rezultatele tratamentului chirurgical sînt bune și foarte bune, mai ales cînd se operează chistul neinfectat.

13.2. ALTE BOLI PARAZITARE ALE APARATULUI RESPIRATOR

În afară de echinococoză aparatul respirator poate fi afectat de numeroși paraziți, dintre care unii se localizează în plămîni sau în căile respiratorii, iar alții trec prin aceste organe în cursul ciclului lor parenteral obligator. Unii paraziți sînt specific pulmonari, ca protozoarul *Pneumocystis carinii* sau trematodele din genul *Paragonimus*. Există paraziți care se localizează facultativ în aparatul respirator, cum sînt unele specii de amibe sau unele trematode din genul *Schistosoma*, a căror localizare specifică este de fapt în alte organe. De asemenea un număr important de paraziți ai animalelor pot ajunge în mod aberant și se pot localiza în aparatul respirator al omului. În fine aparatul respirator poate fi sediul unor manifestări alergice la distanță, determinate fie de paraziți localizați în alte organe, fie de resturi de artropode din afara organismului și care ajung în căile respiratorii sub forma de pulbere fină odată cu praful din jur.

PNEUMOCISTOZA

Este o parazitoză severă, care apare sub forma unei complicații la persoane cu rezistență scăzută sau în faza finală a altor boli.

Etiologie. Pneumocistoza sau pneumonia interstițială cu plasmocite a lui Ammich este determinată de protozoarul *Pneumocystis carinii*. Parazitul nu este încă binecunoscut și de aceea nu are un loc precizat printre protozoare și nici ciclul său biologic și de transmitere nu este încă bine precizat. El se prezintă sub două forme: trofozoitul, care este ovalar sau în formă de corn și are 1—3 μ și chistul care este rotund, are 6—8 μ diametru și conține 8 nuclei dispuși în rozetă.

Epidemiologie. *P. carinii* este un parazit comun multor specii de animale sălbatice și domestice, ca rozătoare, cîine, pisică, porc ș.a. Se pare că există și purtători sănătoși printre adulți și copii. Transmiterea parazitului are loc pe cale aeriană sau digestivă, iar cazurile apar fie izolate, fie în focare mici epidemice în spitale sau în colectivități de copii.

Patogenie. Apariția bolii este în primul rînd în funcție de teren. Într-adevăr boala se întîlnește la persoane cu rezistența generală scăzută cum sînt copiii imaturi, cei cu malformații, ca agamaglobulinemie sau cu boli severe. La copiii mari și la adulți poate surveni în cursul neoplasmelor, a hemopatiilor maligne sau la persoane care au primit un tratament îndelungat cu corticoizi sau cu imunosupresive.

La sugar, de cele mai multe ori imatur, boala debutează insidios către vîrsta de 2—6 luni. Copilul, deseori febril, pierde în greutate, începe să tușească, prezintă o polipnee caracteristică, progresivă, și cianoză. Tabloul clinic este dominat de insuficiența respiratorie. La auscultație datele obținute sînt sărace. În schimb radiografiile arată o valoare difuză precoce. Apoi apar imagini reticulonodulare difuze, uneori asociate cu tulburări de ventilație (atelectazie, emfizem). Hematologic se constată frecvent o leucocitoză cu neutrofilie. Evoluția bolii este sumbră. Se apreciază că moartea survine între 20 și 50% din cazuri, prin asfixie, sau prin complicați, ca pneumotorax sau emfizem mediastinal.

La adult, manifestările clinice de debut sînt deseori mascate de gravitatea simptomelor bolii maligne preexistente. Apare tusea, dispneea, cianoza, febra. Radiologic se observă imagini infiltrative întinse sau reticulonodulare. Examenele gazometrice pun în evidență hipoxie importantă și hipercapnie moderată. La examenul hematologic, este deseori prezentă o leucopenie.

Diagnosticul clinic este important și se bazează pe tabloul insuficienței respiratorii progresive, pe absența sau discreția semnelor obiective și pe datele radiologice. Diagnosticul de laborator este dificil. Se caută formele vegetative sau chisturii de P. carinii în expectorație, în mucozitățile faringiene, în produsele de aspirație bronșică sau în parenchimul pulmonar în urma unei biopsii endobronşice, obţinută prin periaj. S-a propus de asemenea puncţia bioptică transpleurală. Preparatele efectuate se colorează May-Grünwald Giemsa sau Gramm-Weigert. Diagnosticul *postmortem*, de importanţă epidemiologică, se bazează pe decelarea paraziţilor în amprentele pulmonare şi pe examenul cupelor de organ, unde se observă exsudat alveolar bogat, ca un fagure, hiperplazie endotelială şi infiltrate limfoplasmocitare în ţesutul interstiţial. Diagnosticul imunologic este în general neconcludent datorită deficitului imunologic al bolnavilor. S-au încercat IDR, cu aplicaţii în investigaţiile epidemiologice, RFC, RIFI. Diagnosticul diferenţial la adult se face cu micoze pulmonare, infecţii bacteriene şi virale şi în primul rînd cu tuberculoza.

Tratamentul. Pendamidina (Lomidina) se adminestrează eficient în doze de 0,003—0,004 g/kilocorp/zi din 2 în 2 zile, timp de 10—14 zile, fără a depăşi doza totală de 0,050 g/kilocorp. Se administrează i.m. din soluţia 4%. Toxicitatea pentamidinei este importantă. Local poate produce dureri, iar general transpiraţii, sialoree, greaţă, dureri abdominale, tulburări neurologice, crize de astm, uneori collaps. Tulburările cedează la administrarea de vasopresoare, antihistaminice, ser glucozat hipertonic. În tratamentul pneumocistozei se obţin unele rezultate cu medicamente antimalarice (clorochina, pirimetamina), cu produşi pe bază de antimoniu (Glucantim). Asociaţiile sulfadoxina-pirimetamina sau cotrimoxazolul asigură bune rezultate. Tratamentul simptomatic este însă capital: oxigenoterapie, tonicardiace, echilibrare hidroelectrolitică.

PARAGONIMIAZA

Este o parazitoză exotică.

Etiologie. Mai multe specii de trematode din genul *Paragonimus* (*P. ringeri* şi *P. westermanni* în Asia orientală, *P. kellicotti* în America, *P. africanus* în Africa) pot parazita omul. Paraziţii seamănă ca mărime, formă şi culoare cu boabele de cafea. Ei trăiesc în bronhiile mici, unde depun ouă, care se elimină cu expectoraţia. Ouăle nu sînt direct infestante pentru om, parazitul trebuie să treacă pe rînd prin două gazde intermediare, care sînt animale de apă dulce: prima un melc din genul *Melania*, iar a doua un crustaceu (crab, rac etc.), în musculatura căruia, larva parazitului, numită metacercar, se închistează. Omul se infestează consumînd crustacei cruzi cu metacercari. Aceştia străbat peretele intestinal, cavitatea peritoneală, diafragmul, cavitatea pleurală, parenchimul pulmonar şi se stabilesc în bronhiile mici, unde devin adulţi şi trăiesc timp îndelungat. Ei determină dilataţii bronşice şi o reacţie metaplazică a epiteliului, constituind adevărate chisturi parazitare pulmonare.

Epidemiologie. Paragonimiaza este o zoonoză foarte frecventă în extremul orient. Paraziţii se întîlnesc la diferite specii de mamifere sălbatice sau domestice (felide, canide, porcine, rozătoare), care se contaminează vînînd crustacee.

Tabloul clinic. Manifestările clinice se instalează progresiv cu febră discretă, dureri toracice moderate, tuse, uneori expectoraţie roşiatică, datorită prezenţei ouălor galben-brune ale parazitului şi striurilor de sînge, mai rar hemoptizii. Starea generală rămîne mult timp mulţumitoare. Radiologic aspectele pot simula tuberculoza și în funcție de stadiul bolii, se observă opacități modulo-infiltrative izolate, însoțite uneori de revărsate pleurale; ulterior apar una sau mai multe imagini cavitare, imagini de fibroză și calcificări pleuropulmonare. Evoluția bolii este către insuficiență respiratorie cronică cu insuficiență cardiacă dreaptă, infecții bacteriene supraadăugate sau hemoptizii severe.

Parazitul poate avea mai rar și alte localizări: encefal (granuloame), măduvă (mielită transversă), cavitatea peritoneală, intestin, testicul, scrot, vagin, mușchi, piele (noduli subcutani migratori).

Diagnosticul clinic este dificil, boala simulînd clinic și radiologic tuberculoza. Diagnosticul de laborator se bazează pe decelarea ouălor în expectorație sau în scaun, unde ajung din secrețiile bronșice înghițite. Diagnosticul imunologic se bazează pe IDR, RFC, IEF ș.a. Eozinofilia este variabilă.

Tratamentul este dificil. După Gentilini singurul medicament activ este Bithionalul, administrat *per os* în doze de 0,005—0,015 g/kilocorp/zi, divizat în trei prize, după mese. Medicamentul se prescrie din 2 în 2 zile, timp de 10—30 zile, în funcție de forma clinică.

Profilaxia îmbolnăvirilor umane constă în schimbarea obiceiurilor alimentare în zonele endemice, prin renunțarea sau interzicerea consumului de crustacee crude.

AMIBIAZA PLEUROPULMONARĂ

Este o parazitoză exotică, excepțională în climatul temperat.

Manifestările dizenterice și în special localizările pulmonare și pleurale se întîlnesc mai frecvent în țările calde.

Etiologie. *Entamoeba histolytica*, amibă parazită în colon, poate determina localizări extraintestinale hepatice, pulmonare sau în alte organe. Cercetări recente au arătat însă că există tulpini sau specii de amibe cu tropism intestinal, în timp ce altele sînt hepatotrope, astfel încît atingerile hepatopulmonare pot apărea la persoane fără antecedente digestive.

Tabloul clinic. Amibiaza pleuropulmonară este de obicei o complicație transdiafragmatică de vecinătate a unei hepatite sau a unui abces amibian hepatic. În acest caz localizarea pulmonară este la baza dreaptă și este dominată de simptomatologia hepatică. Mai rar amibele ajung în plămîn pe cale hematogenă și în acest caz localizarea lor poate fi în orice parte a plămînului. În formele de amibiază pleuro-pulmonare nesupurate, boala se manifestă ca o pleurezie serofibrinoasă sau cu lichid hemoragic sau ca o pneumopatie acută sau subacută. În formele supurate se constituie un abces amibian pulmonar de obicei situat la baza dreaptă și care se evacuează printr-o vomică cu lichid purulent brun ca șocolata, lichid caracteristic, evocator al etiologiei amibiene. Ulterior pot apărea complicații de suprainfecție.

Diagnosticul se precizează prin evoluția clinică (afecțiune pulmonară consecutivă unei hepatopatii amibiene). Diagnosticul etiologic local este practic imposibil. Amibele nu pot fi decelate în puroiul șocolatiu. Ele pot fi puse în evidență în mod excepțional, prin culturi pe medii speciale, din revărsatul pleural sau din expectorație. Testele serologice pentru amibe sînt pozitive.

Tratamentul se face cu amibicide difuzibile în doze ridicate. Dihidroemetina *per os* sau parenteral se administrează în doze de 0,001—0,002 g/kilocorp/zi timp de 10 zile. Medicamentele cu nucleu nitroimidazolic tip Metronidazol, se administrează *per os,* în doze de 1,5—2,0 g/zi pentru adult, fracționat în trei prize după mese, timp de 7—10 zile.

Profilaxia amibiozei este similară cu cea a tuturor bolilor cu poartă de intrare orală, întrucît contaminarea cu chisturi de amibe eliminați odată cu scaunul are loc prin apa potabilă, prin alimente poluate sau prin mîini murdare.

SINDROMUL LOEFFLER

Acest sindrom reprezintă complexul de manifestări generale și ale aparatului respirator, care au loc în cursul trecerii larvelor de *Ascaris lumbricoides, Strongiloides stercoralis, Amcylostoma duodenale, Necator americanus* ș.a. prin plămîn, în cadrul ciclului parenteral obligator al acestor paraziți. Manifestările tipice sînt observate în infestările cu ascarizi. Bolnavii prezintă o ușoară febră, însoțită de tuse și expectorație, în care se decelează eozinofile și cristale Charcot-Leyden. Examenul obiectiv este de obicei sărac. Radiologic se observă umbre fugace, localizate în orice parte a plămînului și care apar în puseuri. Imaginile radiologice dispar în cîteva zile. Hematologic se observă o eozinofilie variabilă, care crește rapid. De obicei eozinofilele ajung între 5—15 g, dar uneori pot atinge valori ridicate, mergînd pînă la 50%. Uneori este prezentă o ușoară leucocitoză. Eozinofilia se observă cu cîteva zile întîrziere, față de imaginile radiologice; acest decalaj de fază impune urmărirea hematologică în timp a bolnavilor care prezintă aspecte radiologice neconcludente. De cele mai multe ori sindromul Loeffler ascaridian este însoțit de o ușoară congestie hepatică.

În cursul ciclului parenteral al larvelor de *A. duodenale* domină manifestările legate de iritarea căilor aeriene superioare, chinte de tuse, disfonie, uneori angină și disfagie.

Trecerea prin aparatul respirator al larvelor de *S. stercoralis* este însoțită de manifestări asemănătoare cu cele provocate de larvele de ascarid, dar, în general, faza de invazie în strongiloidoză este mai discretă.

Sindromul Loeffler însoțește infestările umane cu *Ascaris suum,* parazit frecvent al porcului, dar la om imaginile radiologice și modificările hematologice sînt de durată mai scurtă și fără un corespondent clinic.

Diagnosticul sindromului Loeffler ascaridian se bazează pe triada datelor clinice, radiologice și hematologice, susținute de un argument epidemiologic cum este consumul recent de salată insuficient spălată,sau șederea într-o zonă endemică. Diagnosticul precis parazitologic al speciilor de helminți, în momentul ciclului parenteral, este însă practic imposibil. S-a afirmat că se pot decela larve în expectorație, dar acesta este un fapt excepțional, astfel încît un rezultat negativ nu este concludent. Mult mai tîrziu, după un interval de peste două luni de la stingerea sindromului Loeffler, cînd helminții au devenit adulți, un examen coproparazi-

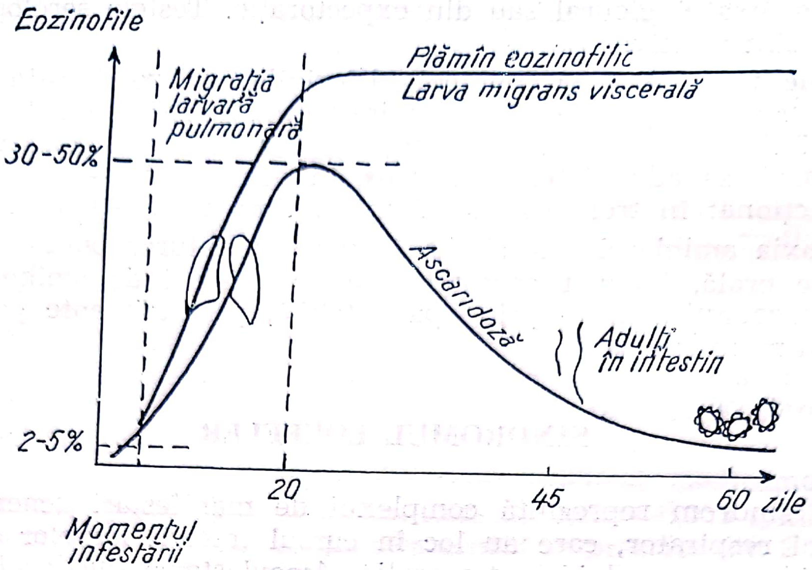


Fig. 13.2.1. — Curba eozinofiliei sanguine în cursul ascaridozei, *Larva migrans* viscerală și a plămînului eozinofilic (după Gentilini și colab., 1975, modificat).

tologic poate pune în evidență ouă de *A. lumbricoides*, precizîndu-se astfel retrospectiv etiologia manifestărilor pulmonare.

Diagnosticul diferențial al sindromului Loeffler se face cu debutul sindromului *larva migrans* viscerală, determinat de infestarea omului cu ascarizi de pisică și în special de cîine, *Toxocara canis*. Spre deosebire de sindromul Loeffler, în care infiltratele pulmonare fugace sînt însoțite de eozinofilie de scurtă durată, *larva migrans* evoluează cu leucocitoză importantă, pînă la 40 000 elemente/ml, cu eozinofilie foarte ridicată, peste 50%, atingînd uneori valori 90% și cu hipergamaglobulinemie. Eozinofilia este persistentă timp de luni sau chiar ani de zile. Acest tablou sanguin orientator pentru diagnostic este determinat de localizările viscerale aberante ale parazitului, cu formarea unor granuloame cu eozinofile, în mijlocul cărora larvele de *T. canis* rămîn viabile timp îndelungat.

PLĂMÎNUL EOZINOFILIC TROPICAL

Sub numele de plămîn eozinofilic tropical, eozinofilia tropicală sau sindromul lui Weingarten, deseori întîlnit în Asia de Sud și Sud-Est, sînt cuprinse de fapt manifestări clinice determinate de localizări aberante ale larvelor sau adulților unor specii de paraziți specifici omului sau animalelor ca *Wuchereria bancrofti*, *Loa loa*, *Brugia malayi*, *B. pahangi*, *Strongyloides fülleborni* sau chiar a larvelor unor paraziți cosmopoliți, ca *Toxocara canis* sau *Ascaris lumbricoides*. *Morfopatologic* se constată prezența unor granuloame pulmonare cu frecvente eozinofile, prezentînd în centru elemente parazitare.

Tabloul clinic evocă o bronşită astmatiformă cu tuse seacă sau uneori cu puţină expectoraţie, în care se decelează eozinofile. Deseori la examenul clinic se constată atingerea concomitentă a altor organe ca ficatul, splina. Examenul radiologic pulmonar pune în evidenţă opacităţi de tip miliar sau nodulo-infiltrativ, de obicei bilaterale şi către bazele pulmonare. Eozinofilia periferică este întotdeauna prezentă, cu valori ridicate şi durată lungă.

Diagnosticul etiologic este dificil, deoarece nu se găsesc elemente parazitare. În schimb reacţiile imunologice orientează spre diagnostic. Datorită frecvenţei şi importanţei clinice a eozinofiliei tropicale, numeroase metode de imunodiagnostic au fost încercate şi puse la punct. Metodele imuno-enzimologice (E.L.I.S.A.), utilizate cu succes, permit să se prevadă un diagnostic specific cantitativ şi automatizat a celor mai multe afecţiuni parazitare pulmonare.

Tratamentul nematodozelor pulmonare se face cu antihelmintice absorbabile, care se aleg în funcţie de specia de parazit precizată sau bănuită. Se utilizează medicamente de tip dietil-carbamazina (Notezine sau Loxuran), în doze de 0,006—0,010 g/kgcorp/zi timp de 10—20 de zile sau de tip thiabendazol (Mintezol) în doze de 0,050 g/kilocorp/zi timp de două zile, repetat după 10 zile, în funcţie de persistenţa eozinofiliei.

PARAZIŢI ACCIDENTALI AI APARATULUI RESPIRATOR

În cavităţi pulmonare preexistente sau în dilataţii bronşice se pot localiza unii paraziţi, prin extindere din alte organe. Astfel este cazul cu protozoarele *Entamoeba gingivalis* sau *Trichomonas tenax*, paraziţi frecvenţi ai tartrului dentar şi ai criptelor amigdaliene. De asemenea *Strongyloides stercoralis,* în cursul trecerii sale prin plămîn, ocazionată de autoinfestările repetate, se poate opri şi localiza în acest organ.

Dirofilaria immitis, filarie comună a cîinelui, transmisă de diferite specii de ţînţari, poate parazita accidental omul în ţesutul subcutanat, în vene sau artere. Prezenţa filariei la om este uneori asimptomatică, dar localizarea într-o ramură a arterei pulmonare poate determina tromboză, infarct segmentar pulmonar şi endarterită localizată. Cazuri umane au fost comunicate în America şi în Europa.

Syngamus laringea, parazit în căile respiratorii la cornute şi *Thominx aerophila* la carnasiere, pot parazita accidental omul. Diagnosticul se precizează prin decelarea ouălor în expectoraţie.

Paraziţi din genul *Schistosoma,* foarte răspîndiţi în populaţie pe mari suprafeţe ale globului, pot determina manifestări pulmonare variate. *S. japonicum* determină frecvent atingeri cardiopulmonare. *S. mansoni* şi *S. haematobium,* paraziţi obişnuiţi ai venelor etajului inferior al trunchiului, se localizează rareori în vasele de sînge pulmonare. Mai frecvent au loc embolii cu ouă antrenate din vasele abdominale, determinînd arteriolite pulmonare sau formarea de granuloame pulmonare. Din punct de vedere clinic, paraziţii *Schistosoma* pot determina un tablou de hipertensiune arterială pulmonară, aparent primitivă, cu dispnee, cord pulmonar cronic, dilatarea ambelor artere pulmonare. Radiologic se observă o luminozitate pulmonară periferică crescută. Evoluţia este gravă. Diagnosticul se precizează ca o complicaţie a schistosomiazei vezicale, intestinale sau arterio-venoase, prin metode parazitologice clasice sau prin metode imunologice.

În ţările calde, căile aeriene pot fi infestate cu acarieni microscopici, care în mod obişnuit parazitează aceste organe la maimuţe. Prezenţa acarienilor se însoţeşte de manifestări traheobronhice şi de eozinofilie sanguină.

Aparatul respirator poate găzdui larve de *Linguatula serrata,* paraziţi ai ierbivorelor sau parazitul *Porocephalus armillatus* de la reptile. La om paraziţii intră în impas parazitar, mor şi se calcifică. Manifestările clinice sînt deseori discrete, examenul radiologic decelînd întîmplător formaţiuni calcificate.

ALERGII BRONHOPULMONARE ÎN CURSUL PARAZITOZELOR

Manifestări de tip astmatic alergice pulmonare sînt frecvente în cursul helmintiazelor. Aceste manifestări apar atît în faza migratorie iniţială a larvelor de nematode, cît şi ulterior, cînd helminţii se stabilesc în organul specific. Patogenia dispneei de etiologie helmintică este astăzi binecunoscută. Este o hipersensibilitate de tip imediat (tip I Gell şi Coombs) la antigene parazitare. Aceste antigene au o foarte puternică acţiune sensibilizantă, mai ales în cazurile în care helminţii au o localizare tisulară obişnuită sau accidentală şi prezintă un metabolism intens. Crize astmatiforme se pot întîlni în numeroase helmintiaze ca ascaridoza, larva migrans viscerală, strongiloidoza, filariozele, fascioloza, schistosomiazele ş.a. şi se asociază cu eozinofilie sanguină şi creşterea IgE.

În etiologia manifestărilor alergice bronhopulmonare, au fost de asemenea incriminate parazitările cu protozoare intestinale. Printre acestea *Giardia intestinalis* se situează pe primul loc. Amibele printre care *Entamoeba coli* sau protozoarul *Blastocystis hominis* ar putea fi legaţi de etiologia unor manifestări bronşice.

Manifestări astmatice importante sînt datorate inhalării, odată cu praful de casă, a resturilor de acarieni microscopici, din grupul *Pyroglyphidae.* Aceşti acarieni trăiesc în casele umede, neaerisite, înmulţindu-se în locurile în care găsesc puţin substrat organic, cum este spaţiul dintre scînduri, nodurile de la saltele ş.a.

Diagnosticul astmului de etiologie parazitară se precizează prin decelarea şi identificarea paraziţilor respectivi. Trebuie însă adăugat că proba terapeutică este decisivă.

Faţă de multitudinea factorilor parazitari, care pot determina manifestări alergice bronhopulmonare, se impune examenul parazitologic complex, prin metode speciale, în toate cazurile de astm neprecizat etiologic.

BIBLIOGRAFIE

Beaver P. C. — Toxocariasis (visceral larva migrans) in relation to tropical eozinofilia, Bull. Soc. Path. Exot., 1962, 55, 555—576.

Bertrand Ed., Collomb H., Coulaud J. P., Diop D., Dufle B., Gentilini M., Jenssens P. G., Payet M., Périn M., Sankale M., Wasersztrum S. — Pathologie tropicale et échanges internationaules, Ed. Masson, 1973, Paris, 119 p.

Blanc F., Nosny Y. — Evolution de nos connaissances en matière d'éosinophilies tropicales et position actuelle du problème, Bull., Soc. Path. Exot., 1962, 55, 659.

Brumpt L. C., Pays J. F. — Manifestations pulmonaires des larva migrans à Toxocara canis et à Ascaris suum, Rev. franç. Mal. Resp., 1975, 3, 545—550.

Gentilini M., Pinon J. M., Nosny Y.. Sulahian A. — Parasitoses à nématodes: le poumon éosinophile, Rev. franc. Mal. Resp., 1975, 3, 429—442.

Gentilini M., Duflo B. — Médecine tropicale. Ed. Flammarion, Paris 1977, 561 p.

Golvan Y. J. — Elément de Parasitologie médicale. Ed. Flammarion, 1968, Paris, 579 p.

Lapierre J., Holler C. — Notions épidémiologiques et cliniques de Parasitologie; protozoaires. Amibiase, Concours méd., 1973, **45**, 75—90.

Le Tan Vinh — Pneumocystose humaine, Rev. franç. Mal. Resp., 1975, 3, 509—524.

Morland P. — Le poumon éosinophilique parasitaire, Rev. franç. Mal. Resp., 1975, 3, 451—468.

Nitzulescu V., Popescu-Iași I. — Boli parazitare exotice, Ed. medicală, București, 1972, 269.

Păun L. — Curs de boli tropicale, I.M.F., București, 1977.

Valeriu A. — Ghid de boli tropicale, Ed. științifică și enciclopedică, 1980, București, 591.

14.

PNEUMOCONIOZELE

Definiție și istoric. Pneumoconiozele se definesc ca îmbolnăviri profesionale ale plămînului, cauzate de inhalarea unor pulberi anorganice nocive — minerale, naturale sau industriale; ele sînt bronhopneumopatii sclerogene reactive, de obicei cronice și invalidante, cu importante repercusiuni asupra întregului organism și îndeosebi asupra funcției respiratorii. În această accepțiune, astăzi, în genere, admisă, nu se includ în sfera pneumoconiozelor acele afecțiuni bronhopulmonare cauzate de particule organice, de tutun, de fum și praful industrial, care conține diverși aerosoli toxici și nici procesele cancerigene induse sau facilitate de pulberi anorganice (7).

Un moment important în istoricul și cunoașterea pneumoconiozelor l-a constituit Conferința internațională de silicoză de la Johannesburg (1930), unde s-au adus contribuții notabile în ceea ce privește semiotica, morfopatologia, diagnosticul, profilaxia și expertiza medicală în silicoză. Aici s-a adoptat teza, conform căreia „fără bioxid de siliciu liber (SiO_2) nu există silicoză"; drept urmare, mult timp s-a considerat că singura pulbere pneumoconiogenă este SiO_2, iar silicoza, cea mai importantă dintre pneumoconioze. Treptat însă, a devenit tot mai clar că sub denumirea generică de silicoză, se ascund pneumoconioze diverse, atît în ceea ce privește calitatea și cantitatea pulberilor inhalate, cît și asocierea și agresivitatea acestora, structura leziunilor și aspectul radiologic, evoluția și prognosticul. În genere, pulberile sînt numai în mod cu totul excepțional alcătuite exclusiv din SiO_2; de obicei este vorba de pulberi mixte, în combinații felurite. În consecință, unii cercetători au scindat pneumoconiozele în: a) silicoze așa-zise „pure" — a căror formă clasică este reprezentată de silicoza muncitorilor din minele de aur, din Africa de Sud; b) silicoze cu pulberi mixte, consecutive inhalării unor pulberi cu conținut variabil în SiO_2 și c) bronhopneumopatii profesionale nesilicotice (22).

Există apoi o serie de pulberi care conțin extrem de puțin SiO_2 liber, însă cantități relativ mari de SiO_2 legat, sub forma de silicați, cum sînt asbestul și talcul. Aceste pulberi duc și ele la apariția de modificări pulmonare radiologic perceptibile, care — cel puțin în stadiile avansate — se deosebesc net de silicoză și care au fost denumite *silicatoze*.

Au fost descrise și pneumoconioze mixte mai rare, provocate de doi sau mai mulți inhalanți, minerali iritanți (silicoză plus antracoza sau silicoză plus sideroza), al căror diagnostic e precizat prin analize histologice și chimice ale țesutului pulmonar.

Contribuții semnificative în problematica pneumoconiozelor au fost aduse și de conferințele internaționale de la Geneva (1938), Sidney (1950), Geneva (1958), unde se formulează o nouă clasificare a pneumoconiozelor, printre care se includ acum și cele provocate de cărbune și pulberi metalice și București (1971), care a amplificat și extins clasificarea pneumoconiozelor propusă de B.I.T. la Geneva (1958), de U.I.C.C. (Cincinnati 1968) și B.I.T. (1968).

În țara noastră, printre pionierii care au întreprins primele investigații radiologice sistematice, pentru depistarea silicozei, într-o regiune minieră, trebuie menționați C. Vidrașcu (44), L. Daniello, S. Cupcea, L. Prodan (12).

Epidemiologie și aspecte socio-economice. Modalitățile de reacție ale plămînului — și deci riscul de îmbolnăvire — variază în funcție de specificul industriei și structura chimică a pulberilor, solubilitatea elementelor ce intră în componența acestora, concentrația în pulberi nocive și durata expunerii, dimensiunile particulelor inhalate; joacă de asemenea un rol important metodele de lucru, mijloacele de depistare și măsurile de profilaxie aplicate. Timpul de apariție, respectiv faza de latență clinicoradiologică, la minerii care practicau forajul manual era, în medie, de 15—20 de ani; cu forajul mecanic s-au semnalat îmbolnăviri chiar și după 1—2 ani.

Implicațiile medico-sociale ale pneumoconiozelor, în general și silicozei îndeosebi, sînt de o importanță considerabilă, dacă ținem seama de gravitatea evoluției, de penuria mijloacelor de tratament și de reducerea duratei medii de viață.

În trecutul nu prea îndepărtat, incidența și mortalitatea prin silicoză par a fi atins cifre impresionante. Astfel, în Africa de Sud, în anul 1902, o comisie de anchetă făcea constatarea că numai în mai puțin de 3 ani muriseră de silicoză 16—17% din muncitorii care lucrau la perforator. În S.U.A., în 1933, morbiditatea prin silicoantracoză se cifra la 22,7%. Relativ recent, în minele de cărbuni, prevalența pneumoconiozei la cărbune se situa în jur de 10%. În unele regiuni din Franța, proporția muncitorilor bolnavi se ridica la 25% (22). După statistici recente, morbiditatea prin pneumoconioză în Anglia se cifrează la 10,7%.

În țara noastră, un studiu din 1949 (12) arăta o morbiditate a silicozei de 23,8% din muncitori, ajungînd în anumite locuri de muncă pînă la 60% (perforatori). În cercetări făcute de noi în mai multe întreprinderi silicogene, frecvența silicozei calculată cumulativ de-a lungul deceniului 1960—1970 s-a situat la circa 20% (respectiv 2% anual) în subteran și 7,20% (respectiv 0,72% anual) în industriile silicogene de suprafață. Indicele de frecvență al silicozei la mineri a oscilat între extremele de 10,7% în 1966 și 0,90% în 1970 (27,29).

În intervalul 1974—1979, proporția pneumoconiozelor calculată la 100 000 muncitori expuși noxelor silicogene, s-a redus substanțial. Astfel, la cei ce lucrează în mediu cu SiO_2, incidența a scăzut de aproape 3 ori, iar la cei ce lucrează cu pulberi de silicați — ca și la cei expuși inhalării unor pulberi vegetale textile — de aproximativ 6 ori. O excepție printre silicatoze o reprezintă asbestoza, la care incidența, în același interval, a scăzut nesemnificativ; aici, rata anuală de îmbolnăvire oscilează în jur de 2%.

Pe sexe, din totalul bolilor profesionale înregistrate în anul 1979, 71% aparțin sexului masculin, datorită faptului că marea majoritate a muncitorilor expuși la noxe sînt bărbați. Repartiția pe grupe de vîrstă, în ansamblul bolilor profesionale și pentru ambele sexe, pune în evidență o frecvență mai ridicată a îmbolnăvirilor la grupa de vîrstă 40—49 ani.

Încă și azi, silicoza înregistrează, printre celelalte bronhopneumopatii profesionale, o incidență superioară; ea constituie în același timp, un fond morbid pe care tuberculoza pulmonară se asociază cu predilecție. În anul 1979, de exemplu, proporția de silicoză „pură“ și asociată cu tuberculoza a reprezentat 14,2% din totalul bolilor profesionale.

Pînă în prezent nu s-a ajuns încă la o sistematizare unanim acceptată a pneumoconiozelor. Dintre numeroasele tentative făcute pînă acum, după diverse criterii: structura chimică a pulberilor; solubilitatea acestora; modul de acțiune a compușilor chimici din pulberi; capacitatea substanțelor pulverulente nocive de a pătrunde și de a fi reținute în parenchimul pulmonar sau de a putea fi evacuate în mediul extern; simptomatologia pe care o antrenează: toxică, chimică, febrilă, alergică etc. — nici una nu a întrunit adeziunea tuturor cercetătorilor. O clasificare simplă folosind criteriul etiologic și care are în plus avantajul de a fi fost încetățenită la noi (1) este următoarea:

1. Pneumoconioze provocate de prafuri minerale ce conțin SiO_2 liber (silicoze) sau SiO_2 legat, sub forma de silicați naturali (silicatoze);
2. pneumoconioze cauzate de pulberi metalice (aluminiu, beriliu, fier, staniu etc.);
3. pneumoconioze produse de praful de cărbune (antracoze).

Conform definiției formulată anterior (7), nu vor fi incluse în acest cadru entitățile considerate pînă nu de mult ca pneumoconioze prin pulberi organice, de origine vegetală sau animală — entități care recunosc un mecanism patogenetic complex și care se încadrează astăzi printre alveolitele alergice extrinseci, prin hipersensibilizare imediată, respectiv semiîntîrziată (de ex. plămînul de fermier, bissinoza, bagassoza ș.a.) (33). În practică, dinstincția dintre diferitele feluri de pneumoconioză este dificilă, deoarece pulberile din mediul industrial sînt de obicei mixte, formate din multiple ingrediente și cu un conținut variabil de SiO_2.

14.1. SILICOZA

Etiologie. În aproape toate țările industrializate din lume, silicoza este cea mai răspîndită și cea mai importantă dintre pneumoconiozele profesionale, ea se datorește inhalării pulberilor ce conțin bioxid de siliciu liber. Se întîlnește la minerii care lucrează în minele de metale neferoase bogate în cuarț; la cei din minele de cărbuni, care, în straturile „sterile“ conțin bioxid de siliciu; la muncitorii din tuneluri; din carierele de gresie; la cioplitorii în piatră bogată în siliciu; la muncitorii din fabricile de abrazive, de ceramică, sticlărie ș.a.

Se acceptă astăzi că particulele minerale fine, avînd un diametru de 1—2 microni sînt cele mai nocive. Epurarea particulelor aeropurtate pînă la alveolele pulmonare se efectuează o perioadă de timp aproape indefinită, ceea ce explică riscul fibrozant al unor prafuri minerale, chiar și după scoaterea muncitorului din mediul nociv.

Factorii favorizanți ai reacției țesutului pulmonar față de particulele minerale sînt multipli și pentru moment incomplet cunoscuți. Există o relație strînsă între cantitatea de pulberi inhalată și răspunsul tisular. O concentrație de pulberi ce depășește 180 de particule pe cm^3 sau 6—8 mg/m^3, socotite gravimetric, prezintă riscul unei îmbolnăviri (7). În general, sînt necesari mai mulți ani de expunere pentru ca o silicoză să se dezvolte. În bazinul minier Baia Mare, cu mine de metale neferoase apariția silicozei se produce aproximativ după 10—15 ani de contact cu praful nociv. Totuși, în unele cazuri, reacția tisulară fibrogenă se poate dezvolta în cîteva luni (7—12 luni) (8); durata minimă de expunere, menționată în literatură este de 35 de zile, la pulberi bogate în cuarț (22).

Cu cît particulele de praf sînt mai mici, cu atît suprafața lor de contact cu celulele este mai mare. În cazul în care cristalul de cuarț este fragmentat, forța valențelor care mențineau la un loc atomii, devine liberă, iar suprafețele proaspăt formate devin foarte reactive.

Susceptibilitatea individuală joacă un rol deosebit, făcînd să intervină mecanisme imunologice și biochimice complexe, încă incomplet cunoscute. Așa se explică faptul că, la risc egal, unii muncitori se îmbolnăvesc de silicoză, iar alții nu.

Intervin apoi o serie de factori ca: efortul fizic, condițiile de microclimat, infecțiile pulmonare, starea de nutriție a organismului, consumul de alcool, fumatul etc.

Patogenie. Pentru a explica modul de acțiune al bioxidului de siliciu, s-au formulat mai multe ipoteze, care vor fi menționate succint.

Teoria mecanică, astăzi perimată, considera că SiO_2 ar leza țesutul pulmonar în mod exclusiv mecanic, prin duritatea și acțiunea iritativă locală a particulelor de cuarț. Au fost apoi succesiv susținute și abandonate: teoria chimiotoxică, bazată pe acțiunea toxică a SiO_2; teoria neuroumorală sau histaminică; teoria fizico-chimică, după care, aptitudinea sclerogenă a SiO_2 s-ar datora unei anumite distribuții spațiale a cristalelor de SiO_2; teoria piezoelectrică, conform căreia particulele de cuarț ar constitui sediul unor sarcini și descărcări electrice, susceptibile a declanșa reacții sclerogene din partea țesuturilor și teoria infecțioasă, care condiționează apariția silicozei de asocierea inevitabilă a unei tuberculoze prealabile.

Concepția cea mai larg acceptată astăzi, în patogenia silicozei este cea imunologică, emisă de Vigliant și Pernis (34, 45, 46, 47). Ea atribuie sistemului macrofagic alveolar un rol și funcție fundamentale în apărarea plămînului față de pulberile silicogene citotoxice. Într-o primă fază, efectul citopatogen al SiO_2 ajuns în alveola pulmonară se exercită la nivelul membranei celulare a macrofagului alveolar, pe care o străbate; apoi, particulele de cuarț, de 1,5 μ, în medie, încorporate însă nefagocitabile, deoarece sînt indestructibile, alterează sistemul hidrolazic lizosomal al macrofagului, ducînd la blocarea funcției imunitare și alterarea acestuia. Particulele de cuarț, puse în libertate din macrofagele alveolare distruse, sînt din nou încorporate de alte macrofage și pe măsură ce inhalarea de SiO_2 continuă, ciclul de penetrare și lezare a macrofagelor alveolare se repetă și el. După Vigliani și Pernis, lipopolizaharidele puse în libertate de macrofagele deteriorate ar constitui determinanți antigenici, față de care plasmocitele elaborează anticorpi. Precipitarea acestor anticorpi sau a complexului antigen-anticorp pe fibrilele colagene ar produce substanța hialină din nodulul silicotic. S-a putut de altfel demonstra prin imunoelectroforeză cu antiser antigammaglobulină și cu ajutorul anticorpilor fluorescenți antigammaglobuline, că substanța hialină din granulomul silicotic — atît la om, cît și la animalul de experiență — este alcătuită, în primul rînd, din globulina anticorpilor (21). În realitate, mecanismul intim prin care macrofagele lezate induc proliferarea plasmocitelor și acumularea de gammaglobuline în nodulul silicotic nu este încă nici astăzi complet elucidat. Unii cercetători consideră că nu lipopolizaharidele, ci o proteină denaturată prin absorbția pe particulele de cuarț ar constitui suportul antigenic (41); alții, atribuie rolul de antigen unei metaloproteine sau acidului silicic.

Cu toate aceste controverse, se acceptă în genere că silicoza reprezintă o bronhopneumopatie cu o importantă componentă imunitară, care se demonstrează prin însăși structura nodulului silicotic. Așa se explică de ce, dacă se injectează unui animal indemn un extract nelipidic de macrofage alveolare, de la un animal expus inhalării de pulberi cu SiO_2, se produce un granulom histiocitar, care însă nu poate fi reprodus dacă extractul injectat provine de la un animal neexpus pulberilor silicogene (50). În același sens pledează hipergammaglobulinemia din silicoză, deși, după unii, ar fi vorba de IgM, iar după alții de IgG sau IgA (33). Glicoproteina α1, hemopexina și haptoglobina sînt de asemenea crescute (21). Se invocă, în sprijinul aceleași interpretări și prezența factorului reumatoid din serul silicoticilor, întîlnită însă cu o frecvență redusă, între 1—8% (33), care nu este sensibil mai mare decît în populația din mediul extraindustrial (21). Expresia caracteristică a acestei sintropii este așa-numitul sindrom Caplan, care rezultă din asocierea unei silicoze, cu o poliartrită reumatoidă seropozitivă și cu focare rotunde intrapulmonare, cu diametrul de 0,5 cm situate de obicei periferic (8).

Un alt argument îl constituie izolarea de anticorpi antiplămîn la silicotici; rezultatele sînt însă contradictorii. La noi, Z. Barbu a pus în evidență autoanticorpi pulmonari, prin reacția de fixare a complementului și reacția de anafilaxie cutanată (3). În ceea ce privește hipersensibilitatea întîrziată, mediată celular, testată prin IDR cu tuberculină, rezultatele obținute la silicotici sînt greu interpretabile, din cauza inomogenității loturilor studiate. În orice caz, hiperergia este — și după datele noastre — mai des întîlnită decît în afara mediului silicogen (în jur de 10% și uneori chiar peste); în schimb, și anergia tuberculinică, îndeosebi la vîrstele tinere (25—30 de ani) se situează între 25—30%. Se afirmă de unii autori (21) că frecvența reală a infecției tuberculoase este mai mare decît ar rezulta din testările tuberculinice — aserțiune care se verifică și pe datele noastre (30). Coroborînd datele obținute prin testările tuberculinice cu TTL și MIF, am putut constata că unele cazuri de anergie tuberculinică au totuși teste imunocelulare pozitive, ceea ce sugerează că în aceste cazuri ar fi vorba de o pseudoanergie sau o alergie infratuberculinică (31). Pe de altă parte însă, trebuie să admitem că nu există diferenţe statistic semnificative între intensitatea IDR şi durata, respectiv intensitatea expunerii la pulberi silicogene. Aceste discordanţe au făcut pe unii autori să respingă ideea unui substrat imunologic în silicoză. Astfel Siltzbach consideră nodulul silicotic ca expresie tipică a unui granulom coloidal, nealergic, în opoziţie cu granulomul alergic, realizat de zirconiu şi beriliu (cit. 33). Un alt argument împotriva concepţiei imunologice îl constituie dificultatea de a identifica antigenul propriu-zis ce constituie „starter"-ul secvenţei de reacţii antigen-anticorp, postulată de Vigliani şi Pernis. Aşa cum remarcă Cl. Molina (33), siliciul nu este un antigen complet, ci o haptenă — şi nu poate forma el însuşi granulomul silicotic. Cu toate aceste rezerve, teza imunologică în silicoză este acceptată astăzi de majoritatea cercetătorilor şi aceasta, deoarece în condiţii egale de risc silicogen, modul de reacţie imunomorfologică a diferitelor organisme este individual variabil.

Morfopatologie. Aspectul macroscopic. Plămînii au o culoare negricioasă, sînt măriţi de volum, emfizematoşi, de consistenţă şi greutate mărite. Pleura este pe alocuri îngroşată, cu simfize destul de întinse, localizate mai ales la baze. La suprafaţa plămînilor, prin grosimea pleurei, se observă noduli mici de 1—2 mm, de consistenţă dură. La palparea plămînului se constată zone dure, compacte, ce alternează cu zone mai elastice. Ganglionii traheobronşici sînt măriţi de volum.

Histologic se disting trei categorii de leziuni: 1) densificări micronodulare; 2) fibroză interstiţială de-a lungul tecilor conjunctive peribronşice şi perivasculare sau în pereţii alveolari; 3) mase fibroase pseudotumorale. Fibroza îşi poate avea punctul de plecare în alveole, dar şi în limfaticele peribronhovasculare sau în interstiţiu.

Nodulul caracteristic silicozei este sferic, de 1—2 mm şi se localizează îndeosebi în jurul bronhiolelor respiratorii. Cu timpul, nodulii se răspîndesc aproape uniform în întregul parenchim pulmonar. Nodulul este constituit dintr-un nucleu fibrohialin stratificat, aproape fără structură celulară mărginit periferic, de celule conjunctive, de tip histiocitar, alături de care se găsesc „celule de praf" cu incluziuni de siliciu, limfocite şi mai rar plasmocite.

Expresia histologică a agresivităţii pulberilor silicogene este, într-o primă fază, blocarea şi distrucţia aparatului limfatic pulmonar, care antrenează apoi reacţia conjunctivă a parenchimului. Se apreciază că fibroza ganglionilor limfatici precede cu ani de zile (pînă la 10 ani) apariţia nodulilor silicotici din parenchim (50). În genere şi pînă la un punct, agresivitatea pulberilor depinde de conţinutul acestora în SiO_2: cele cu mult SiO_2 duc la apariţia unor noduli net delimitaţi şi fără tendinţă la confluenţă, pe cînd pulberile cu un conţinut redus de SiO_2 produc noduli cu o bordură de infiltraţie celulară, inflamatorie sau granulomatoasă, înconjurînd un nucleu stratificat, ca foile de ceapă. Nodulii cu un astfel de perete granulativ pot conflua, legîndu-se între ei prin punţi conjunctivale plecate din zona granulativă periferică (8). În formaţiunile pseudotumorale, examenul histologic pune în evidenţă noduli — iniţial izolaţi, ulterior conglomeraţi — constituind astfel macronoduli sudaţi printr-o fibroză interstiţială masivă, care înlocuieşte treptat alveolele pulmonare.

Leziunile vasculare interesează vasele mici și mijlocii, care sînt obstruate și integrate în masa fibroasă. Leziunile bronșice interesează mai ales bronhiolele terminale și bronhiile mici, și au ca rezultat o bronșiolită descuamativă cu obliterarea lumenului bronșic și atelectazie în teritoriul respectiv.

Tabloul clinic. Silicoza nu provoacă ani de zile, nici o simptomatologie evidentă; contrastul dintre discreția semnelor clinice și amploarea modificărilor radiologice rămîne mult timp una din caracteristicile afecțiunii (22).

Semnele subiective sînt variabile, în funcție de stadiul bolii. *Dispneea* este simptomul dominant; ea apare la început numai în efort, ulterior în cazurile avansate și în repaus.

Tusea nu este nici ea un simptom precoce; inițial uscată, iritativă, ea devine apoi productivă. *Expectorația,* inițial mucoasă și albicioasă, devine cu timpul mai abundentă și mucopurulentă, în funcție de infecțiile supraadăugate. *Hemoptiziile,* în afara unei complicații tuberculoase, sînt rare (sub 5%).

Durerile toracice sînt relativ frecvente și precoce (în aproximativ 80% din cazuri), cu localizare de obicei la baze; ele pot fi puse în legătură cu efortul muscular și afectarea pleurei.

Semnele generale: starea generală este mult timp păstrată; slăbirea și astenia apar tardiv și pun problema unei complicații tuberculoase sau ale unei bronhopneumopatii cronice, cînd pot apărea și degete hipocratice.

Semnele fizice lipsesc la început; ele apar de obicei, cînd silicoza prezintă imagini radiologice mai mult sau mai puțin caracteristice. Mișcările inspiratorii sînt limitate. Percuția relevă zone de submatitate sau/și hipersonoritate, după gradul și sediul fibrozei sau emfizemului. La auscultație se constată o diminuare a murmurului vezicular și expirație prelungită, datorate emfizemului. Sînt prezente raluri bronșice, uneori raluri subcrepitante, difuze sau în focar, expresie a unei participări bronșice sau complicații pulmonare microbiene; nu rareori apar frecături pleurale la baze sau în regiunile axilare. Așadar nu există o simptomatologie clinică patognomonică pentru o anumită pneumoconioză — afirmație care nu scade însă valoarea metodelor clinice de investigație, ale căror date trebuie integrate unui anumit context clinico-anamnestic, radio-funcțional și paraclinic, context în care, anamneza profesională, cu o expunere de obicei îndelungată la pulberi silicogene și modificările radiologice pulmonare, mai mult sau mai puțin tipice, constituie elemente definitorii.

Examenul radiologic. Modificările radiologice de la nivelul plămînului sînt esențiale pentru diagnostic. Valoarea cea mai mare revine examenului radiografic; după experiența noastră, elementele nodulare din stadiul inițial pot scăpa la un examen RFM de rutină, în aproximativ 50% din cazuri.

După o clasificare mai veche, larg utilizată și astăzi, în evoluția silicozei, se descriu trei stadii radiologice: *stadiul I*, care se caracterizează prin prezența unui desen pulmonar accentuat, de aspect reticulat, în care sînt incluse rare elemente micronodulare, de 1—3 mm, cu contur relativ net neregulat, cu precădere în regiunile medio- și infrahilare,

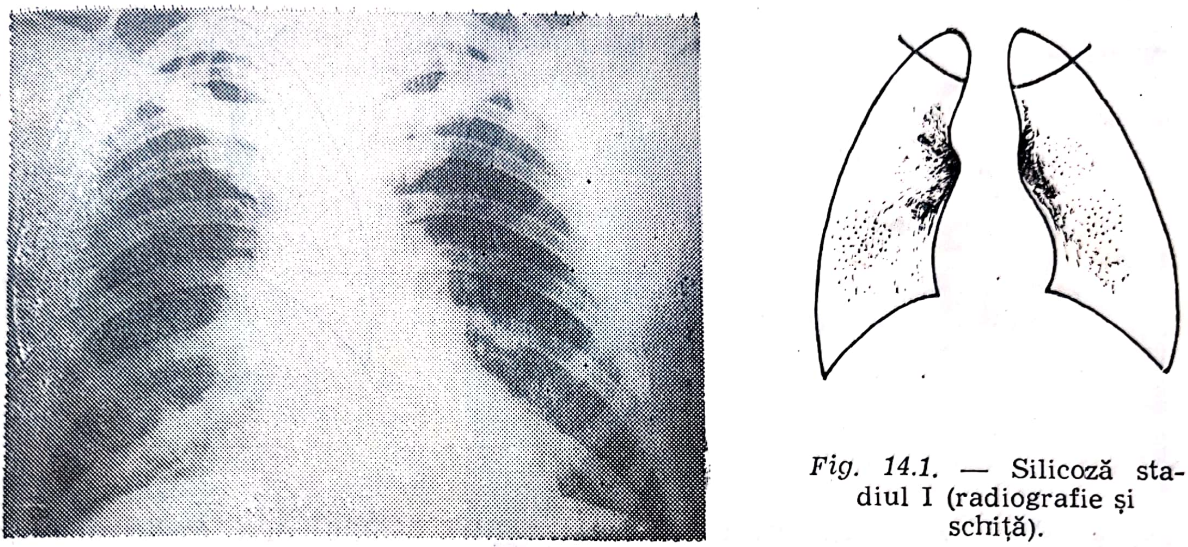


Fig. 14.1. — Silicoză stadiul I (radiografie și schiță).

mai vizibile în dreapta, prin fenomenul de sumație. În regiunile hilare, pe fondul unei opacifieri neomogene, se pot distinge uneori ganglionii limfatici măriți de volum, parțial fibrozați (fig. 14.1).

Stadiul II, în care predomină elementele nodulare; reticulația persistă, localizată mai ales infrahilar. În regiunea hilară, adenopatia fibrozată și cu depozite calcare în capsula ganglionară realizează uneori aspectul caracteristic de „coji de ouă". Nodulii sînt dispuși pe ambele arii pulmonare, menajînd însă regiunile apicală și latero-bazală (fig. 14.2).

Stadiul III se traduce prin apariția unor formațiuni opace voluminoase, constituite din conglomerate de noduli și placarde de fibroză. Aceste formațiuni cu diametrul de 10—50 mm, în număr de 1—5, sînt bilaterale, de obicei simetrice, plasate în treimea mijlocie a cîmpurilor pulmonare sau subapical. Emfizemul este totdeauna prezent: perilezional, regional sau zonal, uneori bulos. Modificările pleurale sub forma de scizurite, simfize și pahipleurite sînt foarte frecvente (fig. 14.3).

Una din principalele obiecții care s-a adus acestei clasificări tristadiale a silicozei este aceea, îndreptățită, că ea nu permite o delimitare precisă a stadiului II. Apoi, întrucît simptomatologia clinico-funcțională este în silicoză destul de necaracteristică, s-a ajuns astfel la o supraevaluare a aspectului radiologic și prin aceasta, la o asimilare a stadiului III cu forme grave și invers, a stadiului I și II cu forme mai ușoare de silicoză — deducție care nu poate fi generalizată.

Cu toate acestea, clasificarea în cele trei stadii, fiind simplă și operativă, a intrat în uz și se folosește și azi, în majoritatea țărilor lumii. Dealtfel, clasificările ulterioare (Sidney, 1950; Cardiff-Douai, 1938; UICC Cincinatii, 1968; BIT, 1968; București 1971) recurg tot la tabloul radiologic, ca principal criteriu de definire în evoluția și gravitatea silicozei.

În genere, opacifierile pulmonare realizate de silicoză sînt bilaterale și în mare parte simetrice, se dezvoltă lent, de obicei în mai mulți ani și nu regresează niciodată; sînt de asemenea frecvente calcificările în parenchim și ganglionii hilari.

Examenul funcțional. Capacitatea vitală și rezervele ventilatorii diminuă, la fel complianța, ca urmare a reducerii elasticității pulmonare;

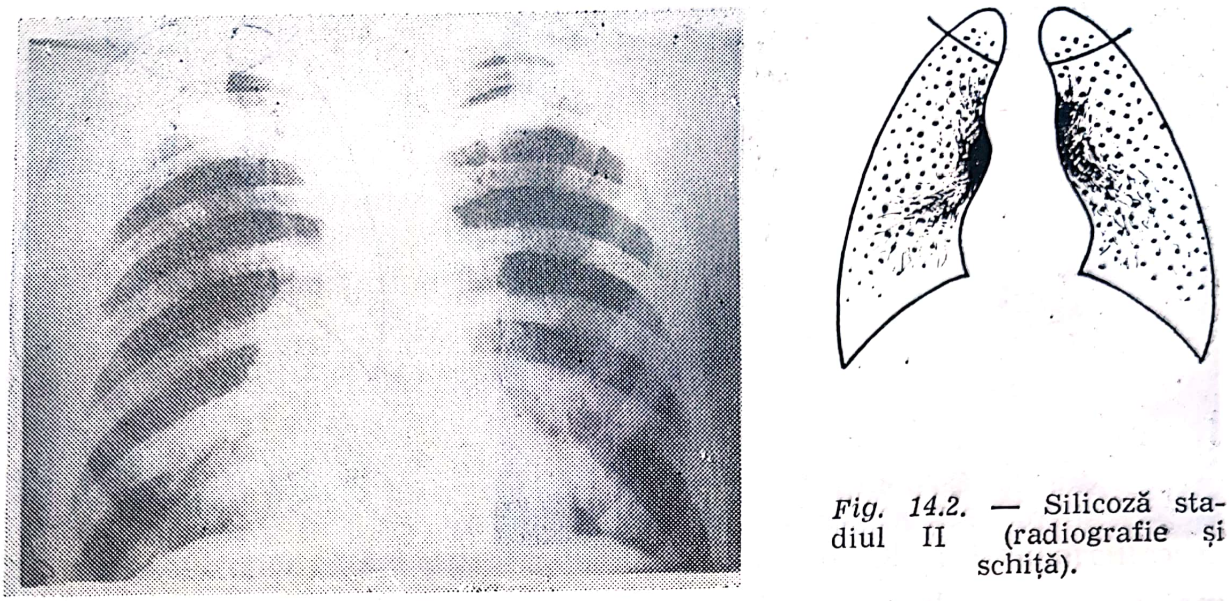


Fig. 14.2. — Silicoză stadiul II (radiografie și schiță).

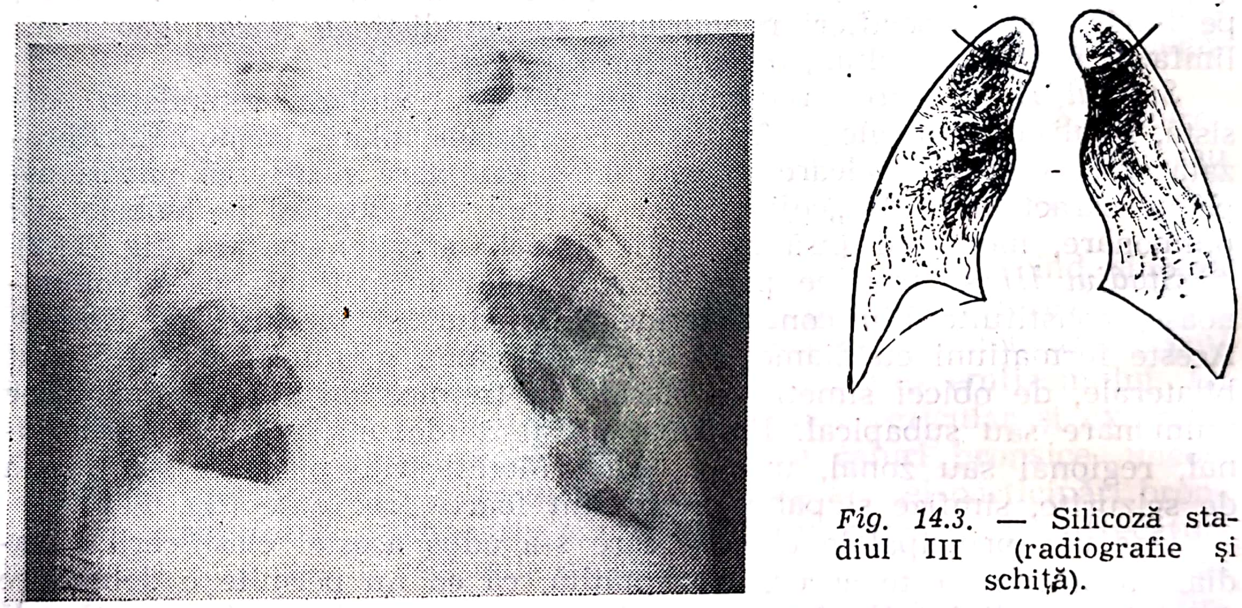


Fig. 14.3. — Silicoză stadiul III (radiografie și schiță).

aerul rezidual crește din cauza emfizemului. Coeficientul de utilizare a oxigenului și capacitatea de adaptare la efort scad, în timp ce datoria de oxigen crește. Cordul pulmonar cronic este întîlnit între 10—40% din cazuri (1, 10).

Opinia, în genere, acceptată este aceea că, în silicoză, așa cum nu există un paralelism clinico-radiologic, nu se poate vorbi nici de o corelație constantă între tabloul radiologic și testele funcționale. Cu toate acestea, există numeroase cazuri în care „momentul funcțional“ anticipează „momentul radiologic“, așa încît, dacă diagnosticul se precizează de obicei radiologic, gravitatea se apreciază pe criterii funcționale (28).

Alte examene paraclinice. Examenul bronhoscopic arată cel mai adesea o mucoasă roșie edemațiată, mai rar una palidă atrofică.

Bronhografia cu substanță de contrast poate pune în evidență bronșiectazii, deformări și obstrucții bronșice din cauza proceselor de scleroză și a compresiunii extrinseci.

Angiocardiografia, puţin utilizată în silicoză, arată în fibrozele masive deformări ale vaselor şi tulburări de irigaţie.

Biopsia prescalenică, mediastino- şi hiloscopia, toracotomia minimă exploratoare şi puncţia pulmonară pot furniza elemente preţioase de diagnostic.

Scintigrafia. În formele incipiente de silicoză, datele oferite de scintigrafie sînt discrete şi nesemnificative. În schimb, în formele avansate există o relativă concordanţă între modificările scintigrafice şi cele morforadiologice, în sensul unei hipofixări a substanţei radioactive de perfuzie (19).

Pe lîngă metodele clasice (analiza clinică sau fizică, respectiv difracţia cu raze X), microscopia electronică se dovedeşte utilă atît în identificarea şi localizarea particulelor inhalate, cît şi în studiul reacţiilor tisulare cauzate de particulele minerale (26).

Lavajul bronhoalveolar nu şi-a dovedit încă utilitatea în diagnosticul pneumoconiozelor.

Viteza de sedimentare este normală în stadiile iniţiale, creşte în fibroza progresivă sau cînd apar complicaţii microbiene.

Proteinograma prin electroforeză pune în evidenţă deseori o creştere a alfa$_2$-globulinelor şi uneori a gama-globulinelor.

Cercetarea siliciului în expectoraţie sau în sînge nu aduce date concludente.

Forme clinice. Forma obişnuită de silicoză este cea descrisă mai sus. Au fost descrise şi alte forme, din care mai importante sînt:

a) Silicoza de apariţie precoce şi evoluţie rapidă se întîlneşte la subiecţii tineri (20—40 de ani), care lucrează cu material bogat în siliciu. După ritmul de evoluţie s-au identificat două tipuri: unul foarte rapid, în care timpul de la stadiul I pînă la exitus nu depăşeşte 2 ani de zile; şi un alt tip, în care trecerea dintr-un stadiu în altul se face în medie după 3—4 ani (14). Uneori evoluţia este atît de rapidă, încît nu se mai ajunge la formarea de noduli caracteristici, ci la o fibroză difuză; alteori, după un timp de expunere relativ scurt, tabloul radiologic este cel de silicoză tipică (8).

b) Silicoza cu apariţie retardată survine după mai mulţi ani (2—8) de la părăsirea locului de muncă (1,17).

c) Sindromul Caplan descris şi întîlnit mai des în minele de cărbune dar şi în industria cu ceramică, asbest, în topitorii etc. este reprezentat de asociaţia unei artrite reumatoide cu modificări pulmonare ce apar adesea pe fondul unei pneumoconioze, constituite histologic din noduli reumatoizi circumscrişi de benzile de colagen necrozat şi la periferie de ţesut inflamator activ şi exprimate radiologic prin opacităţi cu diametrul de 0,5—5 cm, de obicei bine definite şi uneori cu tendinţă la escavare cu posibile calcifieri ulterioare.

Evoluţie. Forma obişnuită de silicoză este cea care se agravează lent, după o perioadă de latenţă de 10—15 ani, cu o trecere de 3—8 ani prin fiecare stadiu. Boala evoluează chiar şi după scoaterea bolnavului din mediul cu praf. După Daniello şi colab. silicoza de gradul I păstrează un caracter evolutiv şi în aceste condiţii în 1/3 din cazuri, silicoza de gradul II în 2/3, iar cea de gradul III în 9/10 din cazuri (12). În cursul evoluţiei silicoza se poate asocia cu sindromul Caplan sau cu alte pneumoconioze și afecțiuni. S-au descris cazuri de silico-asbestoze, asocieri cu sarcoidoza și cu cancerul bronșic. Pe 673 de observații de cancer bronhopulmonar, am înregistrat asocierea cu silicoza în 3,8%.

Bolnavii de silicoză sucombă prin asfixie, insuficiență cardiopulmonară și complicații intercurente.

Diagnosticul pozitiv se bazează, în primul rînd, pe anamneza profesională și aspectul radiologic și în subsidiar pe simptomatologia clinico-funcțională și examinările paraclinice.

Simptomatologia clinică poate sugera diagnosticul de prezumție. Dispneea, tusea, expectorația, astenia, durerile toracice și chiar un examen stetacustic pozitiv sînt însă expresia de multe ori a unor episoade bronhopulmonare intercurente. În schimb, examenul radiografic constituie, prin caracterul morforadiologic și topografia leziunilor metoda cea mai fidelă de diagnostic. Există totuși unele cazuri în care, nici cu ajutorul celor mai subtile mijloace de investigație, nu se poate stabili *in vivo* un diagnostic de certitudine, ci numai, prin excludere, unul de probabilitate; aceasta nu dispensează însă pe clinician de a investiga și urmări cît mai complet și insistent, tocmai astfel de cazuri.

Diagnosticul diferențial — ca și profilaxia silicozei — va fi expus către sfîrșitul acestui capitol, pentru toate pneumoconiozele deodată.

Tratament. Întrucît posibilități de terapie curativă a silicozei încă nu există, tratamentul nu poate fi deci decît paliativ și adresat mai mult complicațiilor decît leziunilor silicotice, de obicei ireversibile. Unii agenți chimici, de tipul polimerului de sinteză PVPNO (polivinilpiridin-N-oxid), care ar exercita o acțiune de citoprotecție asupra macrofagului alveolar, față de efectul citotoxic al SiO_2 (42, 43) sau unii compuși în structura cărora intră grupările N-etilen-norfolinice (45) nu au depășit stadiul experimental. Cercetări relativ recente (50) au arătat că diferența dintre indicele de protecție conferit de PVPNO animalelor expuse la inhalarea de pulberi, față de cele neexpuse a fost de ordinul 10, 20 : 23, 37, deci insuficient de marcat pentru a justifica aplicarea sa la om. Singura modalitate de a opri evoluția leziunilor silicotice rămîne scoaterea muncitorului din mediul silicogen, într-un stadiu cît mai precoce al silicozei. Întrucît însă boala are o progresie lentă, chiar după încetarea expunerii la pulberi, rezultă că evoluția ulterioară este imprevizibilă și că supravegherea, respectiv dispensarizarea, trebuie continuată ani în șir.

Pentru tratamentul complicațiilor bronhopulmonare curente (viroze respiratorii, BPOC, procese inflamatorii specifice sau nespecifice) se recurge la terapia uzuală; simptomatice, chimio- sau antibioterapie, cortico- și ACTH-terapie, fără a sconta însă pe mai mult decît o ameliorare tranzitorie. Pentru complicațiile cardiovasculare și insuficiența respiratorie se recurge la tratamentul infecției și spasmului bronșic, la tonicardiace, diuretice, oxigenoterapie etc.

Complicații. Dintre complicațiile infecțioase trebuie menționate:

Silicotuberculoza. Silicoza se intrică și complică frecvent cu tuberculoza pulmonară; cu cît silicoza este mai avansată, cu atît frecvența asocierii cu tuberculoza crește. După datele noastre în anii 1949—1950, în bazinul minier Baia Mare prevalenţa silicotuberculozei era de 6,47%, pentru ca cu cîţiva ani în urmă ea să fi scăzut sub 0,56%. Unele statistici străine furnizează date similare: pentru aceeaşi perioadă, frecvenţa asocierii se cifra la 4,9% în Franţa şi la 3,9% în R.F.G. Morfopatologic, respectiv autoptic, în formele grave de silicoză, tuberculoza pulmonară se asociază într-o proporţie de 63—65% din cazuri (6). Marea frecvenţă a asocierii celor două boli a făcut pe unii autori (23, 38) să considere că silicoza s-ar grefa întotdeauna pe fondul infecţios al tuberculozei. Există însă numeroase cazuri de silicoză necomplicată cu tuberculoza.

Se acceptă azi că eliminarea macrofagelor alveolare deteriorate în urma contactului cu particulele de SiO_2 citotoxic se face atît cu ajutorul escalatorului muco-ciliar, cît şi prin migrarea acestora în spaţiul interstiţial şi drenaj limfatic către ganglionii loco-regionali. Oricum, pare plauzibil ca perturbările de *clearance* alveolar şi muco-ciliar, ca şi obstruarea căilor limfatice de drenaj prin SiO_2 să influenţeze defavorabil mecanismele locale de apărare faţă de bK şi să permită, totodată, exacerbarea germenilor latenţi, din focarele pînă la un moment dat inactive. Intervin de asemenea la condiţiile de viaţă, locul de muncă şi vîrsta, asocierea celor două boli, fiind mai frecventă la tineri. Un rol important joacă şi gravitatea endemiei de tuberculoză din mediul extraindustrial. Cronologic, tuberculoza poate precede silicozei, poate apărea concomitent cu ea, sau să-i succeadă. Raporturile silicozei cu tuberculoza ar putea fi rezumate astfel: silicozele nodulare discrete se asociază mai des cu o tuberculoză nodulară sau infiltrativă, iar silicozele avansate cu o tuberculoză fibrocazeoasă sau cavitară.

Tablou clinic. Din moment ce tuberculoza silicoticului devine clinic manifestă, apare o simptomatologie proprie leziunilor bacilare; ea se traduce prin accentuarea dispneei, pierdere ponderală, astenie, senzaţie de oboseală, transpiraţii, ascensiuni febrile, inapetenţă. Apar: tusea şi expectoraţia mucopurulentă, uneori hemoptizii, excepţionale în silicoza pură. Odată cu apariţia focarelor de ramolisment, se produce o agravare bruscă a stării generale.

Semnele obiective sînt: asimetria toracică, în caz de pleurezie; sindroame de condensare; prezenţă de raluri subcrepitante în regiunile apicale sau subapicale, sindroame cavitare; VSH se accelerează, iar la electroforeză se constată o creştere a alfa şi beta-globulinelor.

Examenul radiologic pune în evidenţă leziuni proprii tuberculozei: infiltrative, fibrocazeoase, focare de ramolisment şi leziuni cavitare. Indicii extrem de utile în orientarea diagnosticului sînt reprezentate de: 1) asimetria infiltratelor, 2) dinamismul radiologic al leziunilor, fie în sens progresiv, fie regresiv şi 3) leziunea cavernoasă. Focarele tuberculoase sînt mai „flou"-e, au un sediu de elecţie superior şi o tendinţă la confluenţă, care lipseşte nodulilor silicotici. „Mobilitatea" radiologică a leziunilor specifice contrastează cu fixitatea celor din silicoza pură (fig. 14.4).

În ceea ce priveşte diagnosticul precoce al silicotuberculozei, unele cercetări recente par a demonstra cu relativă constanţă o intensificare a sindromului umoral inflamator, cu creşterea sero-mucoizilor, a glicoproteinelor serice totale, a fibrinogenului şi concomitent o scădere a activităţii colinesterazei serice.

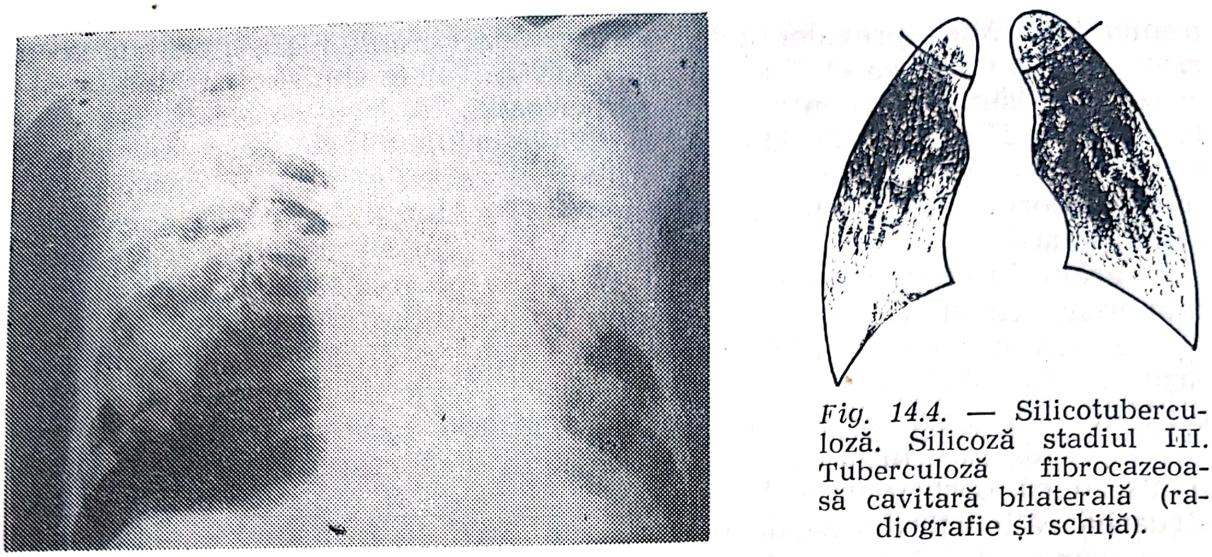


Fig. 14.4. — Silicotuberculoză. Silicoză stadiul III. Tuberculoză fibrocazeoasă cavitară bilaterală (radiografie și schiță).

Diagnosticul de certitudine se stabilește prin punerea în evidență a bK în spută. Simptomatologia mai bogată decît în silicoza pură, evoluția mai rapidă, prezența intoxicației bacilare, asimetria leziunilor în silicotuberculoză și topografia lor predominant apicală, IDR mai intens pozitivă decît la silicotici, uneori regresiunea leziunilor în silicotuberculoză, absența în silicoza pură, pot contribui util la elucidarea diagnosticului.

Evoluție și prognostic. Boala este lent progresivă, în funcție de gravitatea silicozei și a leziunilor tuberculoase asociate. Tratamentul actual cu tuberculostatice ameliorează evident prognosticul, dar cu toate acestea el rămîne rezervat. Înaintea erei antibiotice, 2/3 din acești bolnavi mureau în primii trei ani după apariția complicației tuberculoase.

Tratamentul este în principiu același, ca și pentru tuberculoza necomplicată; întrucît însă asocierea tuberculozei agravează simptomatologia și întunecă prognosticul, normele de tratament vor trebui adoptate acestei sintropii. În consecință, cura igieno-dietetică își păstrează indicațiile, îndeosebi în stadiile avansate de silicoză asociată cu tbc activ-evolutivă. Schemele terapeutice sînt aceleași, ca și în tuberculoza pură; rezultatele sînt însă mediocre și tranzitorii. Pe un lot de 150 de observații de silicoze avansate (în peste 55% din cazuri) asociate cu ftizii cavitare (în peste 80% dintre ele), nu am putut obține vindecări decît în 1/5 din cazuri (19%) și ameliorări pasagere în 2/3; nici pe alte statistici rezultatele nu sînt cu mult mai bune (40). Administrarea de corticoizi nu dă decît ameliorări de scurtă durată. Simptomaticele, vitaminoterapia, exercițiile de cultură fizică judicios dozate, se pot dovedi de mare utilitate — nu însă în stadiile avansate. Colapsoterapia medico-chirurgicală nu se mai aplică astăzi decît în cazuri rarisime, la fel, rezecțiile parțiale.

Este de reținut că silicoza constituie o frecventă cauză de eșec a chimioterapiei antituberculoase — eșec care se poate traduce prin persistența sau chiar extinderea radiologică a leziunilor specifice, prin eventuala agravare clinico-funcțională și prin persistența baciloscopiei pozitive (chiar după 6 luni de tratament) sau repozitivare și deci cronicizare. În această eventualitate, se recomandă abandonarea regimurilor standardizate și aplicarea de scheme individualizate — indicație cu atît mai utilă, cu cît, în unele cazuri — la noi încă rare — agentul patogen poate fi o tulpină de bK (*M. avium* sau *M. kansasii*) primar rezistentă la unele tuberculostatice (micobacterioze). În funcție de toleranță, reacții adverse și sensibilitatea germenilor, în aceste cazuri se recomandă reluarea tratamentului strict supravegheat 2/7, bifazic, cu RMP+ETB, timp de aproximativ 6 luni, după care se va continua cu ETB + încă două tuberculostice (de ex. KM + PZM) încă 6 luni. În formele grave, cu leziuni extinse și stare generală alterată, se poate prescrie și un tratament individualizat, zilnic, pînă la negativarea sputei, după care se poate trece la scheme standardizate (Ord. M.S. nr. 1/1982).

Profilaxia tuberculozei la silicotici pornește de la premiza că silicoza, prin ea însăși, constituie un factor potențial de risc ftiziogen, atît în apariția tuberculozei, cît și în exacerbarea unor leziuni incomplet stabilizate și cronicizarea acestora. Sînt îndeosebi expuși muncitorii tineri, în vîrsta ftiziogenă — hiperergici sau anergici — îndeosebi cei transplantați recent din mediul rural și navetiștii — demult sau niciodată vaccinați BCG, sau cei deja contaminați, cu atît mai mult dacă provin din focare de tuberculoză sau dacă au în anamneză vreun episod specific. De aceea, un triaj riguros încă de la angajare și o repartiție judicioasă a muncitorilor, la diferitele locuri de muncă, devin imperios necesare. În vederea încadrării în muncă, Ordinul M.S. 190/975 prevede un control medical sistematic, care constă din examen clinic complet, radiografie pulmonară standard, sau, cel puțin RMF 10/10 sau 7/7 și IDR pentru secțiile cu noxe (SiO_2, asbest, talc și alți silicați cu acțiune fibrogenă). În plus, pentru locurile de muncă expuse riscului silicogen, se recomandă și o anamneză minuțioasă asupra expunerilor anterioare la pulberi precum și asupra antecedentelor referitoare la aparatul respirator și tuberculoză, atît pulmonară, cît și extrapulmonară. Ca examinări complimentare, se cer: hemograma, VSH și electroforeza serică. Se consideră contraindicații relative pentru secțiile cu risc pneumoconiogen: formele active sau sechelare de tuberculoză (cu excepția complexului primar calcificat), hiperergia tuberculinică — chiar izolată, fibrozele pulmonare, indiferent de etiologie, BPOC și ectaziile bronșice. După datele noastre (32), o categorie crescîndă pe periclitați expuși infecției și îmbolnăvirii o reprezintă anergicii; proporția lor crește de la 18—22% la muncitorii tineri, pînă la 40% la elevii școlilor profesionale. Ordinul MS nr. 31/1977 include muncitorii din secțiile cu noxe coniotice, printre grupele cu risc crescut de îmbolnăvire prin tuberculoză și recomandă a fi examinați FR „cu prioritate“ (1.2 și 1.2.1). În baza aceluiași ordin, se includ printre persoanele cu risc crescut de (re)îmbolnăvire și foștii bolnavi de tuberculoză pulmonară asociată cu silicoză; ei urmează a fi chimioprofilactizați cu HIN 15 mg/kg corp, administrată strict supravegheat, de 2 ori pe săptămînă, pe perioade de cîte 6 luni.

În ceea ce privește vaccinarea BCG a muncitorilor anergici din mediul silicogen, au fost formulate unele rezerve de către adepții concepției imunologice în patogenia silicozei. Ei consideră că imunoprofilaxia cu BCG ar putea influența defavorabil potențialul imunogen de apărare al organismului, față de SiO_2 — punct de vedere controversat și departe de a fi unanim acceptat. Eficacitatea profilactică a HIN la silicotici rezultă limpede din unele date statistice, care demonstrează o morbiditate prin tuberculoză incomparabil mai redusă în silicozele HIN-profilactizate, decît la lotul martor (0,73% față de 10,21%!).

Alte complicații infecțioase. Infecțiile bronhopulmonare cu germeni banali, dilatațiile bronșice infectate, uneori abcese localizate, se întîlnesc destul de frecvent la silicotici; micozele, deși posibile, sînt rare.

Complicații mecanice. a) Pneumotoraxul spontan nu este excepțional. În general, el este parțial, fiind cauzat de ruptura bulelor de emfizem subpleural. Adesea latent, el nu se traduce decît prin simptome discrete și se resoarbe în genere spontan, dar recidivează frecvent.

b) Emfizemul este o complicație frecventă a silicozei; poate fi perifocal, localizat sau generalizat, compensator sau prin bronhostenoză.

c) Necroza aseptică a maselor silicotice duce la apariția cavernei silicotice. Unii autori consideră că la originea ei ar fi un proces specific tuberculos, alții le explică prin tulburări locale de irigație care duc la apariția unei excavări aseptice, fără pereți proprii, ea se întîlnește cu precădere în silicozele cauzate de pulberi mixte (22).

Complicații cardiovasculare. Silicozele avansate duc în cele din urmă la cordul pulmonar cronic, responsabil de cele mai multe decese în silicoză. Se mai pot întîlni izolat tromboze ale arterelor pulmonare și coronare.

14.2. SILICATOZELE

Sînt pneumoconioze produse prin inhalarea unor pulberi de silicați: asbest, talc, caolin, mică etc.; ele survin mai rar și sînt — în genere — mai benigne decît silicoza.

ASBESTOZA

Asbestul este un amestec de silicați de magneziu și fier, mai rar calciu și sodiu; se prezintă în natură sub formă de fibre („lîna minerală") și are astăzi în industrie cca 1 000 de utilizări (11). Asbestul comercial constă din mănunchiuri de filamente cristaline, extrem de fine, flexibile, paralele, avînd o lungime variabilă, de la 50—150 μ pînă la 15 cm și o grosime de cîțiva microni. În raport cu conținutul în oxizi metalici și apă, există mai multe varietăți de asbest, dintre care cel mai important și utilizat în industrie este chrisotilul sau amiantul (asbest serpentin), conținînd pe lîngă SiO_2 și magneziu, cantități reduse de fier și aluminiu. De culoare ce variază de la alb la gri-verde și fiind foarte maleabil, chrisotilul se utilizează mai ales în industria de textile ignifuge și rezistente față de substanțele alcaline. Alte două specii de asbest, antofilitul și amozitul se folosesc la îmbrăcarea instrumentelor de sudură și la termoizolare. Crocidolitul — asbestul albastru — neinfluențat de acizi, de o rezistență comparabilă cu cea a oțelului, își găsește o largă utilizare, în industria chimică, la îmbrăcarea țevilor; conține însă, ca și amozitul, urme de 3,4-benzpiren. Alte două tipuri de asbest, tremolitul și actinolitul, sînt mai puțin folosite în industrie; conțin și ele benzpiren. Expunerea la inhalarea pulberii sau fibrelor de asbest poate fi profesională, la muncitorii care manipulează asbestul — mai rară la cei ce lucrează la mine și mai frecventă la cei ce îl prelucrează. Expunerea poate fi și indirectă, neprofesională, la locuitorii din preajma întreprinderilor (prin pulberea ce se depune pe îmbrăcăminte, sau prin materialele de construcție ce conțin asbest).

Problema toxicității asbestului și a efectelor sale nocive tardive a căpătat în literatura ultimului deceniu o importanță deosebită (37) datorită faptului că, la purtătorii de fibroză pulmonară cauzată de asbest, se înregistrează o surprinzător de mare frecvență a unor procese maligne: cancer bronhopulmonar, mezoteliom pleural și neoplasme ale tractului gastrointestinal (5). Suportul imunologic, pe fondul căruia apar aceste procese, pare a consta într-un anumit dezechilibru funcțional între limfocitele B și T, în parte remediabil prin imunoterapie cu BCG (4×10^6, la fiecare 3 săptămîni) (5).

Patogenia este încă și azi controversată. S-a putut demonstra în culturi pe țesuturi că fibrele de asbest sînt mai puțin toxice pentru macrofage decît cuarțul și s-a sugerat că fibrogeneza s-ar datora stimulării directe a fibroblaștilor. Ipoteza inițială a unei simple iritații fizice, ca și cea chimică de dezintegrare și punerea în libertate a SiO_2, nu au putut fi convingător argumentate; dar nici cea imunologică, respectiv autoimună, nu pare a se confirma (11, 49). Perioada de expunere, pînă la apariția simptomatologiei, era pînă nu de mult de cca 10 ani și în ultimul timp, datorită măsurilor de protecție, pare a se fi prelungit (pînă la 1—2 decenii). Prevalența asbestozei însă nu s-a redus, deoarece în industria modernă cererea de asbest a crescut enorm (de aproximativ 1 000 ori în ultimii 60 de ani) (11).

Morfopatologie. Asbestul duce la apariția unei fibroze interstițiale difuze, în masa căreia se găsesc „corpusculi asbestozici“ sau „funginoși“ — formațiuni filiforme, drepte, curbe sau angulare, cu una sau ambele extremități îngroșate (în „măciucă“ sau „haltere“) lungi de 10—15 μ și de culoare galben-aurie, brună sau verzuie. Ca structură, corpii asbestozici conțin un ax central — de amiant incolor — și un înveliș neoformat, de natură proteinoferuginoasă. La început peribronșică și perivasculară, fibroza se extinde treptat, invadînd alveolele pulmonare, septurile interlobulare și pleura. Apar astfel așa-numitele „plăci pleurale“ asbestozice, a căror prezență este pusă de unii autori în legătură cu frecvența în creștere a mezoteliomului pleural (9). „Corpii asbestozici“ pot fi găsiți uneori și în alte organe (rinichi, cord, ficat, splină).

Tabloul clinic apare în asbestoză destul de tîrziu. Un muncitor cu leziuni pulmonare relativ întinse poate rămîne mult timp asimptomatic și fără modificări radiologice pulmonare semnificative. Dispneea de efort și tusea sînt tardive și se datorează fibrozei pulmonare progresive; se adaugă, adesea, dureri pleurale, astenie, pierdere ponderală, uneori, degete hipocratice. Prezența ralurilor bronșice sau bronșioloalveolare se poate explica fie prin fibroza asbestozică, fie prin complicații microbiene supraadăugate, eventual prin ectazii bronșice, mai frecvente decît în silicoză. Asocierea cu tuberculoza pulmonară este mai rară.

Examenul radiologic pune în evidență fibroza difuză de tip linear — nu nodulară, ca în silicoză — plasată în cîmpurile medioinferioare, sub forma unor voalări difuze, bilaterale și simetrice, cu prinderea hilurilor și îngroșări pleurale, uneori calcificate. Funcțional, disfuncția ventilatorie restrictivă și desaturare oxihemoglobinică în efort, precum și tulburări de difuziune alveolocapilară (18).

Diagnosticul pozitiv se sprijină pe anamneza profesională, simptomatologia clinico-funcțională și prezența corpilor asbestozici în spută. *Diagnosticul diferențial* include: BPOC, bronșiectazia, fibroza interstițială difuză, plămînul „în fagure“, sarcoidoza și unele colagenoze.

Tratamentul este profilactic și simptomatic, ca în silicoză; corticoterapia recomandată de unii autori (11) s-a dovedit ineficientă.

TALCOZA

Este provocată de un silicat hidratat de magneziu, cu un conținut de SiO_2 legat de 30—60% (steatita). Utilizările acestuia sînt variate: în industria cauciucului, a produselor farmaceutice și cosmetice, ceramice, insecticide, în industria de hîrtie etc. Capacitatea fibrogenă a talcului, relativ redusă, poate fi potențată prin asocierea acestuia cu „tremolitul“.

Boala este rară și apare după un timp mai lung de expunere (cel puțin 10 ani). Debutul clinic este marcat de o bronșită iritativă, la care se adaugă dispnee progresivă. Imaginile radiologice sînt cele ale unei fibroze difuze, cu sediul în partea mijlocie sau la baza cîmpurilor pulmonare, putîndu-se adăuga opacifieri „în suprafață“, similare celor din asbestoză. Leziunile histologice elementare constau în focare stelate de 1—3 mm diametru, cu prezența uneori în alveole a unor „corpusculi talcoși“ asemănători corpusculilor asbestozici, care pot apărea în spută (11). În cazurile avansate, apar emfizemul și plăcile subpleurale, localizate la baze sau în lungul umbrei cardiace. Evoluția este mai benignă și mai prelungită decît în silicoză, dar pînă la urmă duce la cord pulmonar cronic și insuficiență cardiacă.

NEFELINOZA

Este cauzată de inhalarea unor compuși complecși de silicat de aluminiu (nefeline), la muncitorii din industria de izolanți electrici, papetărie, sticlă, ceramică etc. Aspectul radiologic este al unei fibroze pulmonare reticulonodulare, apărînd după cca 10 ani de expunere: evoluția este relativ benignă.

CAOLINOZA

Apare la muncitorii care lucrează cu argilă albă (silicat de aluminiu) în industria de ceramică, praful de argilă fiind adesea amestecat cu cuarț. Mult timp latentă, boala se caracterizează prin modificări radiologice de tip fibroză pulmonară și emfizem, apariția de noduli fini, în regiunile medioinferioare și apicale și mai rar, formațiuni pseudotumorale cu necroză aseptică și excavare (11).

OLIVINOZA

Este produsă de inhalarea prafului de ortosilicat de magneziu și fier (olivina), care se întrebuințează în industria de cărămidă refractară și în atelierele de turnătorie. Pneumoconioza dată de olivină este relativ benignă, cu evoluție prelungită. Se caracterizează printr-o fibroză reticulomicronodulară difuză, uneori și cu îngroșări pleurale la nivelul scizurilor. Simptomatologia sugerează pe cea din BPOC, evoluția este benignă și cordul pulmonar cronic rar.

14.3. PNEUMOCONIOZELE CU PULBERI METALICE (METALOCONIOZE)

Sînt provocate de retenția în plămîni a unor particule metalice care dau naștere unei reacții fibrogene a parenchimului pulmonar.

BERILIOZA

Individualizată cu aproximativ două decenii în urmă, berilioza constituie o entitate încă enigmatică, ce ocupă o poziție intermediară între pneumoconioze și bronhopneumopatiile prin inhalare de vapori toxici. De notat că nu beriliul (mineral) însuși este toxic ci compușii săi (săruri și silicați). Se descriu două forme extreme de berilioză, cu numeroase variante clinice intermediare: o formă acută și una cronică.

Barilioza acută este o pneumonie chimică, ce apare după cîteva săptămîni de expunere la beriliu și care se caracterizează prin dispnee, cianoză și pierdere ponderală, cu tabloul radiologic al unei miliare pulmonare. Evoluția este de obicei benignă, cu remisiune, în cîteva luni; există însă și unele cazuri letale, prin edem pulmonar și infiltrație limfoplasmocitară a pereților alveolari. Forma cronică de berilioză este o granulomatoză interstițială necazeoasă, similară sarcoidozei, care se traduce morfopatologic prin fibroza pulmonară difuză.

Histologic se constată o îngroșare enormă a pereților alveolari, a septelor și spațiilor peribronhovasculare, cu transformare pseudochistică a alveolelor și emfizem compensator. Elementul histologic caracteristic este granulomul berilic, sub formă de foliculi giganto-epitelioizi, similari celor din sarcoidoză.

Tabloul clinic, este constituit din dispnee progresivă, tuse seacă, cianoză, hipocratism digital, uneori pneumotorace spontan și leziuni cutanate similare sarcoidozelor; cu timpul se instalează insuficiență respiratorie și cord pulmonar cronic.

Examenul radiologic: inițial, se constată un aspect de miliară fină, de „glaspapir“, bilaterală și simetrică, apoi, apare un desen reticulomicronodular și macronodular (noduli de 0,5—1 cm diametru); adesea, sînt prezente adenopatii hilare, vag conturate și zone de emfizem.

Examenul funcțional: disfuncție ventilatorie restrictivă cu hiperventilație și hipoxie de efort, tulburări de difuziune a gazelor (bloc alveolo-capilar) și reducerea complianței statice.

Diagnosticul pozitiv este anevoios și cu atît mai dificil, cu cît expunerea la beriliu poate fi extrem de scurtă și cu totul fortuită (indirectă, neprofesională — de ex. prin inhalarea prafului de beriliu de pe hainele contaminate ale unui muncitor) — iar perioada de latență, extrem de lungă (6 luni, 2, 6 și chiar 10—11 ani). Momentul anamnestic joacă un rol decisiv în orientarea diagnosticului. Important este și tabloul clinico-funcțional și radiologic, îndeosebi, ultimul. Pot fi de asemenea utile biopsia pulmonară sau a eventualelor leziuni cutanate, sau testul cutanat cu sulfat sau nitrat de beriliu (patch-test, curtis), care relevă o hipersensibilitate întîrziată (este însă un indiciu de sensibilizare, nu de boală) (11).

Diagnosticul diferențial trebuie discutat în primul rînd cu sarcoidoza și apoi cu celelalte pneumoconioze, tuberculoza miliară, fibroza interstițială difuză, colagenoza etc.

Tratament. În forma acută: sînt utile cortico- și oxigenoterapia în doze și concentrații mari, iar în forma cronică corticoterapia intensivă, cît mai precoce instituită și prelungită, precum și tratamentul infecțiilor intercurente și complicațiilor.

Prognosticul este de obicei favorabil; totuși, în 27% (hardy), pînă la 30% (12), berilioza poate duce la exitus (11).

14.4. BRONHOPNEUMOPATII PRIN SUPRAÎNCĂRCARE METALICĂ

În general se face distincția între pulberile „active", de tipul celor ce conțin SiO_2, care duc la apariția pneumoconiozelor clasice — ca silicoza sau silicatoza (azbestoza) și pulberile biologic „inerte", ca fierul sau cărbunele care, inhalate timp îndelungat și în cantități suficiente, pot duce și ele la apariția unor pneumoconioze numite *„de supraîncărcare metalică"* (22). Dintre acestea:

SIDEROZA

Datorită inhalării pulberilor ce conțin oxid de fier (Fe_2O_3), include trei entități: pneumoconioza sudorilor electrici, plămînul șlefuitorilor de argint și plămînul minerilor de hematită. Deși inert, oxidul de fier, inhalat îndelung, odată cu particule de siliciu, silicați sau fumuri de oxizi metalici, poate duce la apariția unei fibroze pulmonare. Toate cele trei entități menționate au o simptomatologie clinicofuncțională asemănătoare și evoluție, de obicei, benignă: tuse seacă, matinală, cu dispnee progresivă de efort, dureri retrosternale, uneori „în bară", rareori hipocratism digital și cianoză. La auscultație se percep raluri bronșice, expir prelungit, emfizematos. Cu timpul, apar tulburări de difuziune și cord pulmonar cronic. Radiologic se constată o micronodulație fină „nisipoasă", uniform și simetric repartizată pe ambii plămîni și mai rar opacifieri masive, de cîțiva cm.

În conioza cu hematită, aspectul radiologic poate fi de fibroză masivă, similar antracozei sau chiar silicozei, localizată însă de elecție în lobii superiori — uneori, cu necroză ischemică. Boala se asociază frecvent cu tuberculoza.

Timpul de expunere în toate variantele de sideroză este îndelungat: 20—25 ani.

ALUMINOZA

După ce ani de zile, praful de aluminiu a fost preconizat ca mijloc de protecție față de silicoză, s-a constatat că inhalarea acestuia poate cauza o fibroză pulmonară interstițială (fără nodulație), cu simptomatologie comună — tuse, inapetență, pierdere ponderală, dispnee, cu disfuncție ventilatorie restrictivă și tulburări de difuziune alveolo-capilară. Complicații posibile sînt astmul bronșic și pneumotoracele spontan.

BARITOZA

Este cauzată de diverși compuși ai bariului. Mai întîi apare o reticulație cu micronoduli (1—1,5 mm); abia perceptibili, iar într-un stadiu ulterior apar imagini în „fulgi de zăpadă“. Simptomatologia: tuse, expectorație, emfizem, dispnee.

MANGANOCONIOZA

Manganul și sărurile sale pot produce o pneumonie lobară acută recurentă, extrem de severă, puțin influențată de antibiotice și cu prognostic grav. Alteori boala are aspectul de granulomatoză cronică, cu fibroză reticulonodulară, emfizem, ectazii bronșice și pahipleurită.

STANIOZA

Se produce prin inhalarea prafului de staniu (cositor). Simptomele clinice sînt discrete sau absente, în discordanță cu un tablou radiologic „dramatic“, la început cu opacități micronodulare care, treptat, se extind, se intensifică și confluează simulînd picături de lipiodol. Evoluția sa este benignă.

APATITOZA

Este consecința inhalării prafului de apatită, care se folosește ca îngrășămînt. Radiologic se constată o fibroză reticulomicronodulară, imprecis conturată, bilaterală, cu frecvente îngroșări pleurale. Evoluția este benignă, complicațiile sînt rare.

14.5. ANTRACOZA

Prototip al silicozelor cu pulberi mixte, cu conținut redus în SiO_2, antracoza sau pneumoconioza muncitorilor din minele de cărbuni, reprezintă o etitate a cărei încadrare este și astăzi controversată. Astfel, autorii germani (8, 6) o definesc ca silicoza cu pulberi mixte sau antraco-silicoză și-i atribuie apariția, nu atît prafului de cărbune însuși, cît bioxidului de siliciu, deși concentrația sa în toate tipurile de cărbune este de cele mai multe ori sub 2% (8). Autorii englezi (8, 20) consideră însă că praful de cărbune poate exercita o acțiune patogenă „pe cont propriu“, în absența SiO_2, de obicei însă pe fondul unei infecții tuberculoase preexistente. La rîndul lor, cercetătorii francezi consideră fibroza pulmonară a minerului de cărbune ca o pneumoconioză bine individualizată, cauzată de inhalarea unui amestec de pulberi de cărbune și SiO_2, în care principalul rol nociv revine cărbunelui (22). De aceea, ei socotesc termenul de silicoză ca impropriu pentru „pneumoconioza de cărbune“; în absența SiO_2, praful de cărbune duce la apariția „antracozei“, care ar fi însă, după Policard și Gernez-Rieux, nu o fibroză pneumoconiotică, cu un „tatuaj“ pulmonar (22, 38). La noi, Anastasatu folosește atît termenul de antracoză, cît și pe cel de pneumoconioză de cărbune și consideră cele două noțiuni ca echivalente (1), la fel ca și Pilat și Gavrilescu (36), care socotesc acțiunea patogenă a prafului de cărbune ca indubitabil demonstrată prin antracoza întîlnită și în industria de negru de fum, grafit și electrozi de cărbune.

Morfopatologic — ca și **morforadiologic și clinic** — se descriu două forme distincte de antracoză: a) pneumoconioza simplă a minerilor de cărbune, cu fibroză interstițială nodulară și difuză, inclusiv emfizem compensator, în apariția căreia praful de cărbune, abundent inhalat, poate constitui principalul și singurul factor etiologic; b) fibroza masivă progresivă, care reprezintă forma severă și complicată a celei dintîi — constînd în formațiuni fibroase, pseudotumorale, de cîțiva cm, forma ovală sau rotundă, localizate de preferință în lobii superiori, uneori, cu excavări centrale aseptice (35).

Tabloul clinic este, în forma simplă, tardiv și discret: tuse, dispnee moderată, astenie și vagi dureri toracice. În forma complicată: tuse, dispnee și spută, uneori melanoptizică, dureri toracice, colecții pleurale, uneori pneumotoraxe spontan. Evoluția finală duce la cord pulmonar cronic și insuficiență cardiorespiratorie.

Radiologic se descriu 3 faze, sau grade evolutive:

1. elemente nodulare, izolate și discrete, care nu depășesc două spații intercostale anterioare;
2. opacități numeroase și difuze, dispersate pe ambele cîmpuri pulmonare;
3. mari opacifieri dispersate, ocupînd aproape în întregime ambele cîmpuri pulmonare;
4. în forma simplă, evoluția este lentă și prognosticul favorabil; în forma complicată, infecțiile intercurente sînt relativ frecvente și disfuncția ventilatorie severă, de obicei cu sindrom de obstrucție bronșică ireversibilă, hiposaturația arterială, retenție de CO_2 și cord pulmonar cronic. Nu există un tratament specific — ci doar unul simptomatic și al complicațiilor.

*

Diagnosticul diferențial al pneumoconiozelor. Principalele elemente de diagnostic în pneumoconioze sînt reprezentate de anamneza profesională minuțioasă și simptomatologia clinicoradiologică și funcțională proprie noxei coniogene, de la un anumit loc de muncă. Practic, criteriul principal de diagnostic la care se recurge în mod obișnuit este cel radiologic, integrat în contextul clinico-anamnestic, funcțional și evolutiv.

Pneumoconiozele realizează anatomoradiologic trei mari categorii de opacifieri: liniare, respectiv reticulare, nodulare sau reticulonodulare, iar în stadiile avansate, și formațiuni masive, pseudotumorale.

Opacifierile liniare. Vor trebui deosebite de accentuarea nepatologică a tramei interstițiale, așa cum se constată la vîrstnici sau de cazurile în care o tehnică radiologică defectuoasă a scos excesiv în relief un desen bronhopulmonar, altfel, normal. Vor fi discutate apoi procesele inflamatorii acute: microbiene, virale, rickettsiene sau alergice, de obicei tranzitorii, procesele bronșitice cronice (bronșiectaziile), tulburări cardiocirculatorii cu stază pulmonară, hipertensiune în mica circulație, poliglobulie, limfostază pulmonară (pe fond bacilar sau malign), fibroza interstițială progresivă, pneumonia descuamativă, colagenozele cu manifestări pulmonare, plămînul radioterapic.

Opacifierile micro- și medionodulare pun probleme de diagnostic diferențial cu: tuberculoza pulmonară miliară, îndeosebi „granulia rece“; sarcoidoza mediastino-pulmonară, în stadiul de leziuni nodulare postadenopatice, dar și forma avansată, sclerochistică; hemosideroza, în primul rînd cea secundară, consecutivă stenozei mitrale strînse, ducînd la apariția unor micronoduli intenși prin hemosiderină, situați mai ales în regiunile medio-hilare; limfangita carcinomatoasă și carcinoza miliară; adenomatoza pulmonară malignă, micozele pulmonare; colagenozele pulmonare; proteinoza alveolară; sindromul Hamman-Rich; microlitiaza alveolară; pneumonia lipidică ș.a.

Factorul comun tuturor acestor bronhopneumopatii și care poate cauza dificultăți în interpretare este tabloul radiologic, atunci cînd se neglijează anamneza profesională și simptomatologia clinică și funcțională. Dacă acestea „se corelează cu expunerea la un anumit praf coniogen“, problemele de diagnostic se simplifică (1).

Opacifierile masive — segmentare, lobare sau pseudotumorale — pun adesea probleme dificile de diagnostic, deoarece, diverse procese de altă natură (microbiană sau tumorală) apărute pe fondul unei pneumoconioze pot simula pînă la identitate radiologică o formațiune pseudotumorală silicotică; în atari cazuri, diagnosticul se precizează prin coroborarea celorlalte mijloace de investigație (bacteriologic, citologic, histologic) și în timp, prin evoluție. Dubii și ezitări în precizarea diagnosticului pot crea și opacifierile pleurale, îndeosebi pahipleuritele calcifiate, care pot orienta eronat către diagnosticul de pneumoconioză.

Profilaxia pneumoconiozelor. Faptul că pneumoconiozele, în forma lor tipică, sînt prin definiție boli severe și adesea invalidante, de o frecvență relativ ridicată și care nu pot beneficia de un tratament curativ, face din profilaxia acestora, una din problemele cele mai actuale și importante ale patologiei profesionale. Fiind vorba, în fond, de boli neregresive și incurabile, se impune folosirea tuturor mijloacelor tehnico-medicale, pentru a evita apariția — sau, dacă nu, cel puțin agravarea acestora.

Măsurile tehnice vizează suprimarea sau reducerea la minimum posibil a poluării aerului cu pulberi nocive și a dispersiei lor. Formarea pulberilor și ridicarea lor în suspensie se poate evita prin ameliorarea ventilației și utilizarea metodelor umede de neutralizare a prafului nociv. În acest scop se recomandă, pe lîngă folosirea exhaustoarelor și a unor sisteme automate etanșeizate, asigurarea unor condiții de aeraj suficient, utilizarea rațională a debitelor de aer în mină, prin realizarea de „uși, perdele și diguri de aeraj", precum și extinderea folosirii pulverizatoarelor și burajului cu apă (48).

Pentru a diminua dispersia pulberilor „la sursă", unul din procedeele recomandate este aplicarea forajului umed, prin jet continuu de apă, chiar dacă deseori el nu izbutește să fixeze decît particulele relativ mari, de peste 5µ; pentru particulele mai mici, se adaugă jetului de apă substanțe tensioactive sau floculante. Prin aerosoli cloruro-sodici sau procedee ultrasonice se poate accelera depunerea pulberilor fine din aer.

Se recomandă de asemenea ca, încă de la întocmirea planului de producție, să se elaboreze și un plan tehnic de combatere a noxelor silicogene, ca parte integrantă a celui dintîi.

În același sens, devine necesară identificarea și caracterizarea locurilor de muncă, în raport cu riscul silicogen la care acestea sînt expuse — și este bine ca definirea gradului de risc și periculozitate să fie periodic verificate.

O măsură utilă de precauție este aceea ca la încadrarea muncitorilor, îndeosebi a celor neantrenați sau a pensionarilor de boală profesională, reîncadrați, să se evite locurile de muncă mai expuse. Pentru realizarea acestor deziderate, în țara noastră s-au instituit laboratoare de combatere a pneumoconiozelor în principalele centre miniere, precum și laboratoare uzinale de toxicologie, pe lîngă fiecare exploatare minieră.

Măsurile medicale propriu-zise constau, mai întîi, dintr-o repartizare judicioasă a tinerilor muncitori, încă de la angajare, în locuri de muncă mai puțin expuse (categoria I), cel puțin pentru o perioadă de cîțiva ani (în medie 5), cînd riscul de îmbolnăvire este mai mare. De aceea, un examen medical minuțios, inclusiv o radiografie pulmonară standard și un examen funcțional (volumul și debitele pulmonare) sînt absolut necesare la încadrare — ca elemente de referință pentru controalele ulterioare.

Se impune apoi o dispensarizare continuă a muncitorilor care lucrează în locuri de muncă expuse noxelor silicogene. În cazul în care se constată unele indicii radiologice, sau chiar numai clinico-funcționale de boală, acestea vor fi incluse în fișa medicală a muncitorului; continuarea activității sau schimbarea locului de muncă se va decide de la caz la caz, în funcție de durata expunerii, condițiile de muncă, vîrsta și antecedentele personale ale muncitorului respectiv. Legislația din țara noastră prevede dealtfel normele ce trebuie respectate atît la angajarea, cît și la controlul, respectiv pensionarea, eventual reîncadrarea muncitorilor; în același timp se stabilesc și afecțiunile ce constituie contraindicații pentru locurile de muncă expuse riscului silicogen (Ord. MS 190/1975 și 31/1977, menționate și la capitolul referitor la silicotuberculoză). Principiul profilactic fundamental în astfel de cazuri rămîne acela că, pentru organismele receptive, o suprimare cît mai precoce a riscului silicogen izbutește adesea, dacă nu să împiedice apariţia, cel puţin să încetinească evoluţia pneumoconiozei.

În concluzie, se poate deci afirma că o profilaxie raţională şi eficientă a pneumoconiozelor necesită continua şi perfecta sincronizare a măsurilor tehnice — din sfera de influenţă a inginerilor — cu cele medicale — de competenţă profilactico-curativă propriu-zisă. Aplicarea simultană şi convergentă a acestor măsuri impune o strînsă colaborare a tuturor factorilor implicaţi în acest proces: CSA prin laboratorul de medicina muncii — pentru determinări toxicologice şi confruntarea lor cu normativele — cabinetul de medicina muncii şi policlinica de întreprindere, colectivele de pneumoconioze şi laboratoarele uzinale de toxicologie — de asemenea, în caz de suspiciune de tuberculoză, leziuni specifice inactive sau tuberculoza pulmonară confirmată — cu cabinetul de ftiziologie din policlinica teritorială. Aceasta, deoarece, deşi în combaterea pneumoconiozelor din ţara noastră s-au înregistrat în ultimul timp realizări substanţiale, actuala stare de lucruri, în ansamblu satisfăcătoare, este încă susceptibilă de ameliorări importante: un salt calitativ nu va putea fi realizat fără o şi mai strînsă colaborare tehnico-medicală, atît prin igienizarea mediului industrial, cît şi prin aplicarea unor riguroase măsuri de profilaxie.

BIBLIOGRAFIE

1. **Anastasatu C.** — Pneumoconiozele în Pneumologie (sub red. I. Bruckner şi C. Anastasatu), Ed. medicală, Bucureşti, 1965, 457—485.
2. **Anastasatu C., Girda Florica, Schwartz B.** — Valoarea terapiei hormonale cu ACTH şi cortizon în silicoză şi silicotuberculoză, Stud. cercet. şti. med. (Timişoara), 1958, 2, 73—80.
3. **Barbu Z., Szabo S., Lukacs Ecaterina** — Etude sur les anticorps anti-poumon chez les personnes exposées à la poussière silicogène, Presse méd., 1969, **77**, 8, 287—290.
4. **Barhad B.** — Contribuţii la studiul silicozei, Ed. medicală, Bucureşti, 1956.
5. **Becklake M. R.** — State of the art. Asbestos related diseases of the lung and other organs: their epidemiology and implications for clinical practice, Amer. Rev. resp. Dis., 1976, **114**, 187.
6. **Biasi (DI) W.** — Die pathologische Anatomie der Silikose und Silikotuberkulose, Tuberk. Arzt., 1953, 7, 343—352.
7. **Bignon J., Hirsch A., Brocard P.** — Fibrose interstitielle diffuse et pneumoconioses, Rev. Prat. (Paris), 1980, 30, 49, 3 365.
8. **Bohlig H.** — Staublungenerkrankungen und ihre Differentialdiagnose, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1964.
9. **Bohlig H.** — Zur Röntenologie und Klinik der Asbestose în Lungenzystem... Barytose-Asbestose-Berylliose (sub red.) E. Gaubatz, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1965, 93—98.
10. **Breining H., Minderjahn A.** — Lungenemphysem-Silikose-Cor pulmonale, Pneumonologie, 1973, **150**, 1, 37—47.
11. **Crofton J., Douglas A.** — Respiratory Diseases, Blackwell Scientific Publications Ltd., Oxford, Edinburgh, 1971.
12. **Daniello L., Cupcea S., Prodan L. şi colab.** — Silicoza şi silicotuberculoza, Ed. de stat, Bucureşti, 1953.
13. **Daniello L.** — Importanţa clinică a silicozei, Med. internă, 1954, 1, 64—68.
14. **Daniello L., Gelepu E. şi colab.** — Silicoza cu evoluţie rapidă la muncitorii unei uzine de cărămidă refractară, Stud. cercet. şt. med., 1954, 3—4, 343—358.
15. **Daniello L., Anastasatu C., Gelepu E., Popa V., Ioaneţ G.** — Dispensarizarea silicozei, Studii Cercet. Med., 1957, 1—2, 183—194.

15.

BRONHIOLOALVEOLITELE ALERGICE EXTRINSECI

(Pneumonia prin hipersensibilizare)

Pneumoniile prin hipersensibilizare sînt un grup de boli pulmonare induse de o reacție alergică la nivelul alveolelor și a țesutului interstițial, ca urmare a unei expuneri masive la pulberi organice sau anorganice (v. tabelul din cap. pneumoniile).

Este un capitol relativ nou în patologia aparatului respirator (20 de ani) în care o serie de achiziții au devenit clasice (acceptate de toți), iar altele sînt încă controversate. Acest capitol cuprinde boli pulmonare în majoritate profesionale sau de mediu înconjurător, cunoscute clinic de mult ca entități disparate și grupate în prezent într-o entitate al cărei numitor comun este mecanismul patogenic (grupare permisă de progresele imunologiei și alergiei); întregul grup de boli este considerat în prezent ca un răspuns imunologic al structurilor bronhioloalveolare și interstițiale la inhalarea de alergene.

Datele asupra cărora s-a căzut de acord (1, 2), ca și cele controversate (3) pot fi formulate după cum urmează.

Alveolitele reprezintă un mod de reacție a parenchimului pulmonar la agresiuni extrinseci, exprimat printr-un tablou particular morfopatologic (a), clinic (b), radiologic (c), funcțional (d) și biologic (e).

Morfopatologic: leziunea, inițial interstițială și ulterior bronhioloalveolară, este de tipul unui granulom epitelioid, gigantofolicular, predominant limfocitar.

Clinic: alveolitele alergice se manifestă ca o pneumopatie dispneizantă acută, subacută sau cronică, parenchimatoasă difuză, fără participarea conductelor aeriene mari sau mijlocii, ci numai a celor bronhiolare, după un contact prealabil cu alergenul.

Radiologic, ele se exprimă prin opacități miliare sau reticulonodulare difuze, spontan regresive.

Funcțional, este caracteristică tulburarea schimburilor gazoase, cu hipoxie, disfuncție restrictivă și reducerea ductanței CO.

Biologic: prezența de anticorpi precipitanți în ser și creșterea populației limfocitare în detrimentul macrofagelor în lichidul de spălătură bronhioalveolară.

Agenții etiologici (factorii extrinseci) sînt multipli și variați (actinomicete, fungi, particule vegetale, proteine, acarieni, insecte sau medicamente) și generează diverse boli, care au ca numitor comun același tip de condiții etiopatogenice, același tablou clinic și același substrat morfopatologic.

În patogenia alveolitelor alergice participă unul sau mai multe mecanisme imunoalergice.

Capitolul este în plină transformare, bolile descoperindu-se continuu, alergenele identificîndu-se sau rămînînd încă necunoscute, iar aprecierea morbidității pe plan mondial încă neputîndu-se face (2). În cadrul pneumoniei prin hipersensibilizare (alveolită alergică extrinsecă) au fost descrise numeroase boli și lista lor este în continuă creștere. În tabelul I sînt prezentate sintetic principalele boli citate în literatură, rezervorul de antigen și antigenul, dacă este cunoscut.

Etiologie. Antigenele care induc pneumonia prin hipersensibilizare sînt substanțe *organice* (pulberi de origine animală sau vegetală), care pot fi antigene ca atare sau au rol de suport pentru sporii de actinomicete și fungi sau substanțe *anorganice* cu structură chimică simplă, care joacă rol de haptene. Alergenele cel mai frecvent întîlnite sînt actinomicetele (*Thermoactinomyces vulgaris, Thermoactinomyces sacchari, Micropolispora faeni* etc.), fungi (*Aspergillus clavatus*, favus și fumigatus, *Penicillium frecventas* etc.), acarieni (*Dermatophagoides, Acarus siro*), amibe (*Naeglaezia gruberi*), dejecții proteice, proteine serice, medicamente și substanțe chimice (diizocianați). Actinomicetele și fungii se dezvoltă în substanțele organice în descompunere, în anumite condiții de umiditate (peste 20%) și temperatură (50°—60°C) realizate uneori în sisteme de umidificare folosite în unele industrii. Pentru ca antigenul să fie patogen este necesar ca el să îndeplinească două condiții: 1) să fie de dimensiuni mici (diametrul sub 5 microni pentru a putea pătrunde în regiunea alveolară) și 2) să fie în cantitate suficientă. În general, dimensiunile alergenelor sînt mici (sporii de actinomicete și fungi nu depășesc 1,5 microni); pulberile organice sînt de obicei mult mai mari, dar între fragmentele de mărime mare se găsesc suficiente cu dimensiuni ce nu depășesc mărimea respirabilă și deci pot pătrunde în alveole. Cantitățile de alergen sînt de obicei mari (fînul mucegăit are 1×10^9 spori pe gram, iar aerul inspirat minimum $1{,}3 \times 10^8$ spori pe m^3). Antigenele identificate electroforetic sau prin analiză chimică sînt foarte numeroase (M. faeni are 29 de antigene identificate, ca și cele din dejecțiile păsărilor sau proteinele serice nedegradabile). În afară de componenta antigenică a agenților cauzali, aceștia pot avea rol și de adjuvanți imunologici sau de iritanți (7).

Modul de expunere a bolnavului la alergene (continuu sau intermitent), precum și cantitatea acestora, determină formele de boală (acută, subacută sau cronică-inaparentă). Astfel, dacă contactul cu alergenele are durată lungă, dar aceștia sînt într-o concentrație mică, apare forma cronică sau inaparentă (descoperită radiologic sau funcțional). La o expunere masivă și intermitentă, chiar de scurtă durată (crescătorii de porumbei), apare forma acută, iar la o expunere constantă și ordonată, dar de intensitate mai redusă, ca la blănari sau crescători de găini, apar forme subacute sau cronice.

Tabelul I

Forme etiologice ale pneumoniei prin hipersensibilizare
(modificat după L. Pilat)

Boala	Rezervor de antigen	Antigenul
1	2	3
I. *Produse de origine vegetală*		
Pneumonia fermierilor	Fîn, paie, cereale contaminate	*Micropolispora faeni* *Thermoactinomyces vulgaris* *Aspergillus flavus* *Micromonospora vulgo*
Boala cultivatorilor de ciuperci	Compost contaminat	*Micropolispora faeni* *Thermoactinomyces vulgaris*
Bagassoza	Bagasă contaminată	*T. vulgaris* *T. sacchari*
Suberoza	Plută contaminată	*Penicillium frecventas*
Secvoioza	Rumeguș contaminat	*Aurobasidium pululans* *Graphium*
Byssinoza	Bumbac	*Antigen vegetal*
Boala lucrătorilor care prepară malțul	Orz și malț contaminat	*Aspergillus fumigatus* *Aspergillus clavatus* *mucoides*
Pneumonia cojitorilor de arțar	Scoarță de arțar contaminată	*Cryptostroma corticale*
Boala pastei de lemn	Pasta de lemn	*Alternaria*
Pneumonia prin lemn exotic	Rumeguș de lemn	*Lemnul*
Boala funcționarilor și umidificatorilor („Humidifier Lung")	Aer condiționat, instalații de umidificare	*M. faeni* *T. vulgaris* *T. candidus* *Amibe (Naegleria gruberi)*
Boala spălătorilor de brînză	Brînză contaminată	*Penicillium casei* *Acarus siro*
Boala lucrătorilor cu paprica	Ardei mucegăit	*Mucor stolonifer*
Boala culegătorilor de sorg	Sorg contaminat	*Micotoruloid*
Boala papuașilor	Stuf, paie, frunze contaminate	*Streptomyces olivaceus*
Pneumonia utilizatorilor de dușuri	Perdele de dușuri contaminate	*Phoma violacea*
Pneumonia lucrătorilor cu acid citric	Culturi de *Aspergillus niger* contaminate	*Penicillium sp.*
Boala cultivatorilor de tutun	Tutun contaminat	?
Boala cultivatorilor de ceai	Frunze de ceai	?
Boala cultivatorilor de cocos	Nuca de cocos	?
Boala cultivatorilor de cafea	Cafeaua verde	?
Boala muncitorilor cu sissal	Planta de sissal	?
Boala fumătorilor de tutun negru	Tutun contaminat	?
Boala tipăriturilor vechi	Hîrtie contaminată	?
Boala coptică	Bandeletele mumiilor	?

1	2	3
II. *Produse de origine animală*		
Pneumonia crescătorilor și amatorilor de păsări	Pene, ser sau dejecții de păsări	Extracte proteice aviare și posibil fungice
Plămînul lucrătorilor din pescării	Făina de pește	?
Pneumonia morarilor și treierătorilor	Cereale și făină contaminate	*Sitophilus granarius*
Plămînul inhalatorului de hipofiză	Hipofiză heterologă	Proteine bovine sau porcine
Pneumonia prin acarieni domestici	Rufăria de pat	*Dermatophagoides sp.*
Pneumonia blănarilor	Piei	?
Boala sortatorilor de pene	Pene de gîscă sau rață	?
Boala sortatorilor de lînă	Lînă	?
III. *Produse bacteriene*		
Pneumonia prin proteaze	Detergenții cu enzime	*Bacillus subtilis*
Pneumonia celor ce îngrijesc bolnavii de variolă	Cruste variolice	?
IV. *Produse sintetice*		
Pneumonia prin diizocianați	Diizocianați	Diizocianați nepolimerizați
Pneumonia prin rășini epoxidice	Rășini epoxidice	?

Patogenie. Bronhioloalveolitele alergice extrinseci apar ca o entitate care din punct de vedere patogenic prezintă o sumă de elemente specifice și nespecifice:

Reacțiile *specifice* țin de un mecanism alergic de hipersensibilizare semiîntîrziată, imediată și întîrziată.

Reacțiile *nespecifice* țin de activarea pe calea alternă a complementului (2.1) și de reacția de corp străin (2.2). La acestea se adaugă și factorul genetic (3).

În unele cazuri reacția este de tip III (Gell și Coombs) (14) (reacție mediată prin complexe imune) și procesul se desfășoară în următoarele etape:

a) Inhalarea antigenului specific determină producerea de anticorpi de tip precipitine.

b) O nouă expunere la antigen (după o perioadă de latență) face ca acesta să ajungă la nivelul membranei bazale alveolare unde întîlnește anticorpii precipitanți din capilarele pulmonare, membrana bazală fiind comună pentru alveolă și pentru capilar.

c) Contactul antigenului cu anticorpii determină formarea de complexe imune care pot urma două căi, în funcție de raportul cantitativ dintre antigen și anticorp. Dacă antigenul este echivalent cantitativ cu anticorpii, complexele imune devin insolubile și se depun în țesuturi, stimulînd transformarea monocitelor în celule epitelioide și formarea împreună cu limfocitele de granuloame giganto-foliculare de corp străin (formele cronice). Dacă antigenul este în exces față de anticorpi (formele acute), cel puțin în raport de 3/2, complexele imune fixează și activează complementul și prin prezența acestuia devin solubile.

d) Activarea sistemului complementului pune în libertate fracțiuni ale complementului (C_{3a}, C_{5a}) care cresc permeabilitatea vasculară și sînt chimiotactici pentru granulocite care fagocitează complexele imune.

e) Fagocitoza induce eliberarea unor enzime lizozomale, care determină edem interstițial și necroză fibrinoidă (aspect de inflamație nespecifică).

În favoarea acestui mecanism patogenic pledează: a) morfopatologic, prezența granulomului de tip epitelioid; b) clinic, apariția semiîntîrziată (la 6—8 ore după inhalare) a acuzelor pulmonare, prezența ralurilor crepitante (alveolare), lipsa unei reacții bronhospastice și faptul că provocarea inhalatorie poate reproduce simptomele respiratorii în cîteva ore, cu scăderea transferului de gaz și hipoxie; c) radiologic apariția de opacități micronodulare (regresive sub corticoterapie) și care pot reapărea la reinhalarea alergenului; d) imunologic, prezența de anticorpi circulanți de tip IgG, prezența de complexe imune (în faza acută a bolii), scăderea comprezența granulomului de tip epitelioid; b) clinic, apariția semiîntîrziată inflamatorie.

În unele cazuri de pneumonii ale fermierului (10%), sau crescătorilor de păsări, există semne ale unei hiperreactivități imediate (antecedente atopice personale sau familiale, teste cutanate pozitive la numeroase alergene, bronhospasm) cu hipersensibilitate imediată (la cîteva minute) la alergene aviare, pulbere de hipofiză, *Alternaria* sau *Aspergillus* (inhibate de cromoglicatul de sodiu).

În afara granulomului, o serie de argumente clinice și biologice incriminează și hipersensibilitatea întîrziată: a) sensibilizarea limfocitară cu eliberarea limfokinelor în serul bolnavilor cu pneumonii alergice; b) negativarea frecventă a reacției la tuberculină; c) creșterea numărului de limfocite în detrimentul macrofagelor în secreția spațiilor aeriene distale (prin spălătură bronhoalveolară), mai ales a limfocitelor T și d) creșterea de IgG și a fosfolipidelor în ser.

Complementul intervine pe calea clasică în fenomenul Arthus, însă apariția de pneumonii ale fermierului în lipsa unui contact prealabil cu *M. faeni,* precum și lipsa în aceste cazuri a anticorpilor precipitanți, au permis presupunerea unui mecanism nespecific în înlănțuirea fenomenelor și anume activarea pe cale alternă a complementului (particulele de micropolispora sînt înglobate în macrofagele alveolare care secretă enzime hidrolazice degradînd C_3, direct sau prin intermediul factorului B) (7).

Particulele vegetale inhalate pot fi patogene și în lipsa unui mecanism alergic, fiind găsite în granuloame induse de corp străin.

Factorul *genetic* s-ar părea că are și el un rol în patogenia pneumoniei alergice. Ar pleda în acest sens prezența mai frecventă a antigenului HL—A_8 la indivizii cu pneumonia crescătorilor de păsări (11) și în plămînul de fermier (7).

În concluzie se poate afirma la nivelul actual al cunoștințelor în acest domeniu, că mecanismul patogenic al alveolitei alergice extrinseci presupune formarea de complexe imune (reacție *Arthus fugace),* precedată de reacție de hipersensibilizare semiîntîrziată care permite fixarea complexelor imune la nivelul plămînului. Ea este urmată și de o reacție întîrziată, determinînd intervenția celulelor T. În sfîrșit este posibilă o reacție granulomatoasă de corp străin și o eventuală activare pe cale alternă a complementului.

Morfopatologia diverselor bronhioloalveolite alergice extrinseci este cunoscută mai puțin din datele de autopsie a formelor acute, cît mai ales din cele de biopsie pulmonară efectuată în formele cronice (13). Datele existente arată că, practic, nu există diferențe majore între diversele bronhioloalveolite alergice extrinseci determinate de antigenele de diferite origini, numai specificitatea anticorpilor serici din aceste cazuri permițînd distincția afecțiunilor (3).

Leziunile observate sînt rezultatul unui proces în doi timpi: într-o primă fază se realizează sensibilizarea mezenchimului pulmonar la antigenele inductoare (fază care nu pare să se deosebească de alte sensibilizări) și o fază secundară în care se produc reacții de hipersensibilitate de tip III (Gell și Coombs), revelate mai puțin în faza lor de producere și mai des în cursul transformării lor granulomatoase și în prezența unor titruri înalte de anticorpi precipitanți (4).

„Plămînul fermierului“ este cel mai bine cunoscut din punct de vedere morfopatologic. Într-o formă *supraacută*, în care moartea survine la cîteva săptămîni după prima expunere la antigene, au fost descrise următoarele leziuni: exsudat abundent în pereții alveolari, edem hemoragic care umple spațiile aeriene, bronhiole parțial necrozate sau obliterate, ca și vasele pulmonare (1).

Forma acută este mai frecventă (13) și în dezvoltarea ei se pot distinge două faze lezionale: a) infiltratul mononuclear al pereților alveolari și b) granuloamele intralobulare interesînd pereții alveolari și bronhiolele. Infiltratul este bogat în limfocite și plasmocite, iar în acumulările de elemente limfoide se formează foliculi secundari cu elemente anticorpoformatoare. Granuloamele au un aspect sarcoidotic, fără cazeificare, dar cu celule gigante în care au putut fi identificate materiale dublu refringente de origine vegetală (15). Elementele epitelioide centrale sînt înconjurate de limfocite și plasmocite, iar fibroblaștii asigură o sinteză de colagen, variabilă cu vechimea granulomului. Rețeaua de reticulină se dezvoltă precoce. Biopsiile pulmonare nu au putut surprinde elementele specifice reacției de tip Arthus, ci faza de organizare a acestora (3). Efectuate la un interval mare după faza acută, biopsiile au revelat reducerea importantă a granuloamelor (în comparație cu evoluție prelungită a granuloamelor sarcoidice) și lipsa de hialinizare; granuloamele lipsesc în limfoganglionii hilari.

Forma cronică a bronhioloalveolitelor alergice extrinseci se caracterizează printr-o fibroză difuză fină, dezordonată, a pereților alveolari și prin focare mari de fibroză cicatriceală care distrug parenchimul, pînă la formarea de „faguri de miere“ cu dilatații bronhiolare („honeycomb lung“), cavități pseudoemfizematoase etc. Localizarea acestor fibroze este predominantă în lobii superiori, spre deosebire de pneumonitele cronice fibrozante, mai frecvente în lobii inferiori. Această distribuție trebuie corelată cu situsurile de depozitare maximă a particulelor, demonstrate experimental. Leziunile cronice ale arterelor pulmonare fac probabil legătura cu apariția tardivă a hipertensiunii pulmonare și a cordului pulmonar.

---

* Alex. Eskenasy.

Tablou clinic. Simptomele și semnele pneumoniei pulmonare prin hipersensibilizare sînt asemănătoare în toate formele etiologice, indiferent de agentul incriminat (un rol îl are însă și gradul mai scăzut sau ridicat de antigenitate a agentului cauzal), ele variind doar în funcție de frecvența, intensitatea și durata expunerii la antigen și de particularitățile imunologice ale bolnavului (6, 9).

Ca urmare a variației condițiilor de expunere la antigen (cantitatea de antigen, durata expunerii și ritmul de expunere) variază și simptomatologia, deosebindu-se trei forme clinico-evolutive de boală:

1. *Forma acută*, consecință a unei expuneri intermitente, și masive la antigen (pneumonia fermierului, pneumonia crescătorilor de porumbei, pneumonia celor care lucrează cu instalații de aer condiționat ş.a.) prezintă semnele cele mai caracteristice și mai ușor de diagnosticat. Tabloul clinic este cel al unei gripe, sau pneumonii acute care debutează la 3—6 ore după contactul cu alergenul (rareori debutul este mai puțin zgomotos ca în forma subacută, dar care se transformă rapid în manifestare acută cu ocazia unei noi expuneri la antigen). Alteori, simptomele apar în ziua de luni (adesea noaptea) și dispar pînă lunea următoarea („Monday miseries“). Predomină simptome generale ca: frison, febră (39—40°), mialgii, astenie, cefalee, anorexie, transpirații și insomnie. Respirator se constată senzație de constricție toracică, dispnee progresivă și tuse rebelă, chinuitoare, inițial fără expectorație, apoi cu expectorație redusă seromucoasă sau mucopurulentă, rareori hemoptoică.

La examenul obiectiv se constată cianoză caldă, tahipnee, submatitate la baze, eventual în cîmpul pulmonar mijlociu și raluri crepitante în aceeași regiune. De obicei, în afară de cazurile în care există și o sensibilizare imediată (rare) nu sînt semne de afectare bronșică.

La examenul radiologic apar umbre nodulare difuze (avicultori, lucrători cu îngrășăminte) sau inelare mici și atelectazii în lobul superior (tăbăcari, ciobani), atelectazii ale lobului superior, cu umbre inelare în fagure, în cîmpul pulmonar mijlociu și inferior (avicultori), opacități nodulare în jumătatea inferioară a plămînului ce apar brusc și dispar după 10 zile (cultivatori de ciuperci), uneori opacități miliare situate predominant la baze.

Examenul hematologic arată o moderată creștere a VSH (pînă la 60 mm/oră și leucocitoza pînă la 15 000/mm^3), cu granulocitoză, dar fără eozinofilie (observată numai în 10% din cazuri).

La examenul funcțional, mecanismele care apar cele mai afectate sînt difuziunea gazelor prin membrana alveolocapilară și reculul elastic al plămînului. Se pune în evidență o disfuncție ventilatorie restrictivă (lipsește de obicei disfuncția obstructivă cu toate că Seal și Hapke au descris prezența unei atingeri constante bronhiolare cu efect obstructiv (lipsa tulburărilor funcționale explicîndu-se prin situarea acestora în teritorii colabate deci excluse din ventilație) (12), hipoxie (scăderea PaO_2 în repaus și în special în efort) și inițial o scădere a $PaCO_2$ (hipocapnie).

Informațiile imunologice permit decelarea existenței sensibilizării, și oferă informații privind mecanismul imunopatologic și agentul etiologic:

a) Anticorpii precipitanţi se pun în evidenţă cu ajutorul dublei difuziuni Ouchterlony şi prin dozarea diverselor imunoglobuline. În afara creşterii de IgG, se mai constată şi creşterea celorlalte imunoglobuline, în afară de IgE. Întrucît însă precipitine au fost găsite şi la persoane sănătoase expuse antigenului respectiv, dar cu titruri mai mici, se apelează de obicei şi la alte tehnici.

b) Imunoelectroforeza bidimensională permite diferenţierea contacţilor de bolnavi (cel puţin două arcuri de precipitare), însă are dezavantajul de a nu fi suficient de sensibilă.

c) Dozajul radioimunologic (RIST) permite cuantificarea anticorpilor şi decelează IgG chiar dacă cantitatea lor este sub 4 mg/ml, dar necesită utilaje speciale.

d) Testul inhibiţiei migrării leucocitelor poate fi util ca indicator al existenţei reacţiei imunologice de tip IV (întîrziate).

e) Reacţia la tuberculină anterior pozitivă se negativează frecvent în alveolitele alergice.

Electroforeza arată o creştere a alfa$_2$ şi gamaglobulinelor.

În ultimul timp spălătura bronhoalveolară, tehnică recentă devenită posibilă prin fibrobronhoscopie, permite un diagnostic mai precis în pneumoniile prin hipersensibilizare (8). Studiul lichidului de spălătură alveolară arată o creştere mare a limfocitelor care pot atinge 60—70% din celule şi o scădere a macrofagelor la 20—30%, spre deosebire de raportul normal care este de 80—90% macrofage faţă de 10—20% limfocite. Studiindu-se tipurile de limfocite din lichidul de spălătură bronho-alveolară comparativ cu tipurile din sînge, se constată puţine celule B (rozetele EAC) şi aproape exclusiv limfocite timodependente (rozete E).

Testul inhalator *de provocare* este specific, însă necesită o alegere judicioasă a antigenului şi nu este complet lipsit de pericole (simpla testare cutanată poate să indice uneori o reacţie de focar, manifestată prin dispnee violentă al 4—6 ore de la efectuare). Se realizează prin inhalarea unei soluţii cu extract de antigen sau prin expunere la sursa de alergen; semnele clinice, funcţionale şi radiologice apar după 4—6 ore de la provocare. Testele cutanate sînt semnificative în pneumonia crescătorilor de păsări (sînt pozitive doar la cei bolnavi) şi de multe ori fals-pozitive în celelalte forme (apar şi la contacţi). Ultima explorare care se poate face în cazurile în care diagnosticul cu mijloacele arătate anterior nu poate fi tranşat, este biopsia pulmonară şi căutarea cu ajutorul microcopiei electronice a incluziilor intracelulare de alergen (cel mai frecvent *Micropolispora faeni*) (7).

2. *Forma subacută* rezultă din expunerea repetată la alergen, prezent însă în cantitate redusă. Simptomele necaracteristice constau în episoade de subfebrilitate, dispnee moderată sau cu caracter progresiv, nelegate strict de inhalarea de alergen, inapetenţă, pierdere în greutate, astenie.

Examenul radiologic evidenţiază fie un aspect cvasinormal, fie o accentuare a desenului pulmonar sau un aspect de fibroză.

Celelalte modificări paraclinice sînt asemănătoare cu cele din forma acută, în afară de leucocitoză care lipseşte.

3. *Forma cronică* se întîlneşte la subiecţii cu expunere permanentă şi continuă la cantităţi mici de antigen (tăbăcari, ciobani, crescători de păsări etc.), sau la cei cu expunere intermitentă de lungă durată, dar tot la

cantități mici de antigen. În această situație pot apărea scurte perioade cu manifestări acute sau subacute, mai discrete, dar cărora nu li se dă importanță.

Acuzele constau în dispnee de efort progresivă, inițial numai la eforturi mai mari, apoi din ce în ce mai mici, pentru ca să devină cu timpul continuă. Dispneea este însoțită de tuse cu expectorație mucopurulentă; alte semne ca pierderea ponderală, tahipnee și cianoză au și ele caracter progresiv.

Examenul radiologic decelează imagini reticulare și reticulonodulare, inelare mici și atelectazii lamelare în lobii superiori (tăbăcari, ciobani), modificări interstițiale, tramă difuză, retracția toracelui și ascensiunea diafragmului.

Explorările funcționale pun în evidență o disfuncție ventilatorie mixtă (componenta obstructivă este supraadăugată și nespecifică) predominant restrictivă și hipoxie cu hipercapnie. Celelalte explorări sînt asemănătoare cu cele din celelalte forme.

Diagnosticul pozitiv al întregului grup de afecțiuni se stabilește pe baza anamnezei, datelor clinice, radiologice, funcționale, serologice și eventual bioptice. Diagnosticul formei acute este ușor, dacă medicul se gîndește la ea și cunoaște particularitățile bolii. Diagnosticul formelor subacute și cronice este mult mai dificil și pentru a suspecta doar boala este necesară o anamneză amănunțită, care să investigheze condițiile de lucru ale bolnavului, obiceiurile, pasiunile (amatorii de păsări și de animale), în scopul decelării eventualului agent etiologic și a sursei acestuia. Datele clinice, dacă relevă repetarea apariției acuzelor după un contact prealabil, sînt edificatoare, în rest ele nu prezintă aspecte deosebite. Examenul radiologic care nu este caracteristic, în context cu datele clinice, poate sugera diagnosticul. Certitudinea nu se va putea obține decît pe baza examenelor imunologice (prezența anticorpilor precipitanți față de alergenele inhalate, imunoelectroforeza bidimensională, dozajul radioimunologic, inhibarea migrării limfocitelor sau spălătura alveolară cu studiul celularității). Pentru a stabili cu siguranță agentul cauzal pot fi necesare testul inhalator de provocare la antigenul suspectat sau biopsia pulmonară cu evidențierea incluziilor intracelulare.

Diagnosticul diferențial al formelor acute trebuie făcut în primul rînd cu pneumoniile bacteriene, virotice, parazitare și micotice, în care aspectul clinic radiologic și mai ales examenul de spută tranșează diagnosticul (15). Colagenozele pot fi eliminate prin caracterele specifice ale acestora. Neoplasmul pulmonar este eliminat prin examen bronhoscopic și morfopatologic. Mai dificil este diagnosticul formei cronice cu pneumoconiozele, la care însă condițiile de mediu și identificarea în atmosferă a particulelor permite diagnosticul. Mult mai greu se face diagnosticul cu fibrozele pulmonare iatrogene (hexamethoniu, Busulfan, săruri de aur, Bleomicină) sau intoxicații cu Paraquat. Diagnosticul diferențial cel mai greu se face cu alveolita fibroasă intrinsecă. În aceasta modificările radiologice sînt situate în lobii inferiori, spre deosebire de alveolita alergică extrinsecă forma cronică, în care modificările apar în lobii superiori; imunologic în alveolita fibroasă există autoanticorpi nespecifici și nu precipitine. Diagnosticul diferențial mai poate lua în discuție boli pulmonare de etiologie incertă (microlitiaza alveolară, fibrozele pulmonare idiopatice, hemosideroza pulmonară, sarcoidoza etc.), care se elimină pe baza datelor clinice, radiologice şi mai ales imunologice.

Evoluţie şi prognostic. În forma acută semnele clinice cedează în 3—4 zile, tusea şi dispneea după 7—10 zile, iar modificările stetacustice pot persista 10—14 zile. Imaginea radiologică dispare la 2—3 săptămîni, dar modificările funcţionale pot persista pînă la 2 luni. Testele imunologice se reduc lent, putînd dispărea după 1—1 1/2 ani de la întreruperea expunerii la alergen; în unele cazuri însă, pot persista mai mulţi ani. Prognosticul este, în general, benign în momentul în care s-a precizat diagnosticul şi s-a întrerupt contactul cu alergenul. Dacă însă în lipsa diagnosticului etiologic nu se întrerupe contactul cu alergenul, boala recidivînd poate duce (foarte rar) la complicaţii, dintre care mai citate sînt: pneumotoraxul spontan, pericardita, afectarea renală şi uveitele.

În forma subacută, evoluţia şi prognosticul sînt asemănătoare celor din forma acută şi depind de rapiditatea depistării agentului cauzal şi de promptitudinea măsurilor terapeutice (în primul rînd scoaterea din mediu).

În forma cronică, prognosticul este rezervat, întrucît chiar în cazul în care bolnavul a fost scos din mediu şi s-a început tratamentul, doar 30% din bolnavi devin asimptomatici, o parte (30%) rămînînd dispneici. Aspectul radiologic nu se modifică, iar cel funcţional se ameliorează în jumătate din cazuri. Boala netratată duce final la fibroză pulmonară. Complicaţiile cele mai severe în această formă sînt insuficienţa respiratorie prin disfuncţie ventilatorie mixtă, complicaţiile infecţioase intercurente şi cordul pulmonar cronic, cauză frecventă de deces. Din cazurile de pneumonie a fermierilor studiate în literatură (singura formă care se pretează, prin numărul de cazuri, la studii epidemiologice), 10% din cele cu forme subacute cronicizate sau cronice de la început, au decedat la 6 ani de la data stabilirii diagnosticului.

Tratamentul constă, ca în toate bolile alergice, în primul rînd în scoaterea bolnavului din mediul cu antigene şi evitarea contactului cu alergenul incriminat, odată acesta identificat. În cazul unei alergii la o specie aviară (de ex. canar) trebuie evitat contactul cu orice „praf“ de pasăre, deoarece există reacţii încrucişate. Cu scop preventiv se poate încerca utilizarea măştilor de protecţie, dar există riscul inducerii de forme cronice prin contact continuu cu cantităţi mici de alergen. Aceasta obligă persoanele care lucrează în mediu cu risc de inducere a alveolitei alergice şi folosesc măşti, la un control periodic riguros pentru depistarea primelor manifestări cronice ale bolii. Lucrul în mediu cu antigene, sub protecţie de masă sau de corticoizi la persoanele sensibilizate la alergenul respectiv este contraindicat. Hiposensibilizarea este contraindicată, deoarece antigenul injectat combinîndu-se cu anticorpii precipitanţi formează complexe imune care pot induce vasculite sau fenomene de tip boala serului. În formele acute, corticoizii, care sînt medicaţia de elecţie, accelerează vindecările clinice, estompează sau duc la dispariţia anomaliilor funcţionale şi a modificărilor radiologice. Tratamentul constă în administrarea de Prednison 30—60 mg/zi, în doze descrescînde, pînă la dispariţia semnelor clinice şi biologice. În formele cronice şi subacute, corticoterapia prelungită este necesară pentru a se putea determina reversia manifestărilor clinice radiologice şi funcţionale. Foarte utilă este administrarea de corticoizi sub forma de aerosoli dozaţi (Beclometazon, Auxiloson) 4—6 inhalări pe zi, timp de 2—3 luni. În ultimul timp au fost obţinute rezultate bune cu cromoglicatul de sodiu (Intal, Lomudal), care împiedică degranularea mastocitului (sub forma de pulverizaţii de 3—4 ori pe zi).

Complicaţiile formelor cronice (bronşitele de însoţire, insuficienţa respiratorie şi cordul pulmonar cronic) se tratează în consecinţă (vezi capit. respective).

BIBLIOGRAFIE

1. **Barrowcliff D. F., Arblaster P. G.** — Farmer's lung: A study of an early acute fatal case, Thorax, 1968, **23,** 490—496.
2. **Djuric B.** — Clinical and epidemiological aspects of allergic alveolitic, Les Bronches, 1980, XXX, 1, 23.
3. **Eskenasy Alex.** — Morphogenesis and pathogenesis of chronic lung diseases. IV. Delayed changes of the pulmonary Arthus phenomenon, Rev. roum. Med. Int., 1973, 10, 421—427.
4. **Eskenasy Alex.** — Immunomophology and Immunopathology of the Lung, Ed. Acad. Buc., şi Abacus Press, Tunbridge Wells, 1978.
5. **Eskenasy Alex.** — Pneumopatiile cronice. Condiţionare, morfopatologie, patogeneză, Ed. Acad. Bucureşti, 1981.
6. **Jelea Al.** — Manifestări pulmonare parachimatoase prin hipersensibilizare. Bolile alergice, Ed. medicală, Bucureşti, 1977.
7. **Molina Cl.** — Physiopathologie des alvéolites allergiqués. Les Bronches, 1980, XXX, 1, 1.
8. **Lamy P. şi colab.** — Le lavage alvéolaire, Med. Hyg., 1980, 1 404, 4 377.
9. **Pilat L.** — Boli profesionale ale aparatului respirator, Med. Internă. Ed. Medicală, Bucureşti, 1979.
10. **Radermecker M. şi colab.** — Anti Pi activity in pigeon breeder's serum, Clin. Exp. Imun., 1975, 22, 3, 546.
11. **Rittner C. şi colab.** — HLA$_{B8}$ in pigeon farmer's lung, Lancet, 1975, **27,** 1 303.
12. **Seal R. N. E.. Hopke E. J. şi colab.** — Farmer's lung. A clinical radiologic, functional and serological correlation of acute and chronic stages, Thorax, 1968, **98,** 31.
13. **Seal R. M. F.** — Pathology of extrinsic allergic bronchioloalveolitis, Prog. Pesp. Res., vol. 8, Karger, Basel, 1975.
14. **Scherer M.** — Zur Klinik der exogenen alergischen alveolitis, Pneumologie, 1974, **151,** 94.
15. **Turner-Warwick M.** — Immunology of the lung, Edw. Arnold, London, 1978.
16. **Wenzel F. J., Emanuel D. A., Lawton B. R., Magnin G. E.** — Isolation of the causative agent of farmer's lung. Ann. Allergy, 1964, 22, 533—538.
17. **Zeck R. T. şi colab.** — Diffuse infiltrative lung disease, Med. Clin. North America, 1977, 61, 6, 1 251.

16.

ALTE BOLI CU CARACTER OCUPAȚIONAL

16.1. BRONHOPNEUMOPATIILE CHIMICE PRIN INHALARE DE GAZE NOCIVE

Definiție, istoric. Sînt afecțiuni respiratorii determinate de inhalarea bruscă a unor substanțe gazoase ca oxizii de azot (mai ales NO și NO_2), ozonul (O_3), oxigenul (O_2) în concentrație excesivă, fosgenul (clorură de carbonil — $COCl_2$), clorul, amoniacul (NH_3), dioxidul de sulf (SO_2) etc.

În condițiile dezvoltării industriei moderne pot apărea uneori accidental circumstanțe de expunere acută la inhalarea unei cantități importante dintr-o largă varietate de gaze iritante pentru mucoasa respiratorie, mai ales oxizi de azot, care conduc la apariția unei bronhopneumopatii acute a cărei gravitate depinde de cantitatea produsului inhalat, intensitatea și viteza cu care s-a produs intoxicația. Expunerea cronică sau intermitentă la concentrații mici din gazele respective produce uneori alterări mai mult sau mai puțin reversibile ale structurilor bronhopulmonare. În 1804 apare primul caz de deces din literatură după inhalarea de compuși de azot rezultați din explozia unor recipienți. În dezastrul de la Clinicile de la Cleveland din 1929 au decedat peste 100 medici și pacienți prin inhalarea unor nori groși de oxizi de azot produși de arderea filmelor radiologice (6). La noi în țară, în 1948 a fost relatat un aspect de fibroză pulmonară densă bilaterală consecutiv inhalării unui nor gros de gaze iritante (3).

Circumstanțe ocupaționale. Oxigenul fiind un component normal al aerului nu intră în categoria de risc toxic ocupațional, ci exclusiv în condiții de oxigenoterapie. Extinzîndu-se însă explorarea submarină a petrolului, apar situații noi cînd muncitorii respectivi respiră într-o atmosferă cu concentrație ridicată de O_2 (12). Ozonul ce ia naștere prin efecte fotochimice (influența razelor ultraviolete) la altitudine este instabil. Poate fi produs la folosirea echipamentelor electrice cu voltaj ridicat, la sudarea electrică a capsulelor blindate conținînd gaze inerte și în procedeele de ozonizare pentru purificarea aerului și a apei (12). Intoxicații acute cu oxizi de azot, cele mai frecvente, pot surveni în industria chimică și în condiții de activitate în spații închise, neventilate, la sudura electrică, mai ales cînd electrozii sînt acoperiți cu un strat gros de celuloză, sau la sudura cu oxiacetilenă, cînd NO_2 ia naștere prin oxidarea azotului din atmosferă, la detonarea nitroexplozivilor în minele de cărbune, la evacuarea gazelor de eșapament din motoarele Diesel, folosite în subteran sau în mediul agricol, la încărcarea silozurilor („silo filler's disease"). În industria materialelor plastice se produc de asemenea gaze toxice pentru plămîn, cum sînt fosgenul și clorura de hidrogen, eliberate în cursul arderii clorurii de polivinil. Grînele pot conține, mai ales în perioadele de secetă, recoltate prematur sau sub soare strălucitor, o cantitate mare de nitrați. În silozurile calde și umede se produc prin fermentație acizi organici care eliberează nori de oxizi de azot ce pot fi inhalați în cantități excesive de cei ce intră în siloz în această perioadă. Sindromul de asfixie consecutiv, observat încă din 1914, a fost eronat atribuit acumulării de CO_2 (6). Efectele intoxicației se amplifică la fumători, deoarece oxizii de azot sînt un component obișnuit al fumului de tutun. Pompierii sînt supuși la inhalarea de gaze iritante rezultînd din stingerea incendiilor (fosgen, amoniac, aldehide etc.). SO_2 este extensiv utilizat în diverse industrii (2). Inhalația masivă de amoniac poate surveni în diverse circumstanțe: explozii de recipiente cu NH_3, eliberări masive din sisteme de refrigerare etc.

Patogenia intoxicației cu oxigen, ozon și oxizi de azot. În afara cantității și rapidității inhalării, toxicitatea depinde și de solubilitatea gazelor. Substanțele hidrosolubile (vaporii de acid clorhidric, fluorhidric, formaldehida și amoniacul) afectează mucoasa căilor aeriene superioare, iar cele mai puțin solubile ($NO_2 \cdot COCl_2$, unele hidrocarburi halogenate) lezează predominant plămînul.

Ozonul, oxigenul și NO_2 sînt probabil toxice, deoarece acționează direct sau indirect ca oxidanți (12). Toxicitatea O_2 la nivel molecular este atribuită radicalilor liberi care se produc în caz de hiperoxie. Prin reducerea moleculei de O_2 se formează anionul superoxid (O_2^-), radical citotoxic foarte activ. În reacțiile intracelulare succesive ale O_2^- se produc și alți metaboliți, ca peroxidul de oxigen (H_2O_2) și radicalul hidroxil (OH), extrem de toxic, care inactivează unele enzime, alterează ADN și componentele lipidice ale membranei respiratorii. Un sistem antioxidant de apărare compus din enzima superoxid-dismutază, catalaza și glutation-peroxidaza și alți antioxidanți ca ascorbatul și vitamina E acționează împotriva efectelor citotoxice (5, 12). Figura 1 evidențiază agresiunea radicalilor liberi de O_2.

Există variații individuale la susceptibilitate/toleranță la acțiunea toxică de O_2, sugerîndu-se chiar un substrat genetic, ceea ce împiedică stabilirea pragului de toxicitate a O_2 (12). Ozonul oxidează direct unele componente celulare, dar conținînd 2 electroni neperechi, acționează indirect prin radicalii liberi. În mecanismul direct, o moleculă de O_3 distruge o singură moleculă celulară, în cel indirect însă extrage prin radicalii liberi hidrogenul din componentele celulare și induce reacții în lanț la mai multe molecule celulare (12). Oxizii de azot conținînd electroni neperechi produc radicali liberi și acționează similar ozonului, determinînd efecte distructive pe toată întinderea tractului respirator.

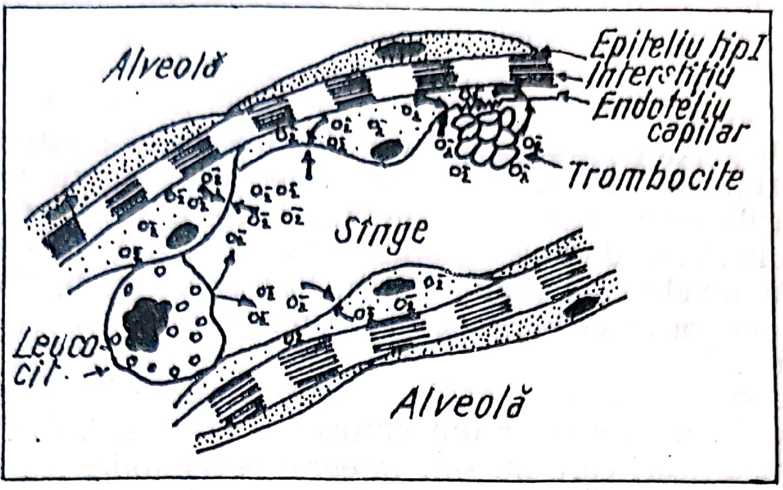


Fig. 16.1. — Vulnerabilitatea endoteliului pulmonar la toxicitatea oxigenului. Membrana plasmatică a celulelor endoteliale este supusă la o dublă agresiune a radicalilor liberi de oxigen (O_2^-): (1) sporirea cantității de O_2^- datorită creșterii presiunii O_2 și (2) prin eliberare extracelulară de O_2^- de către celulele circulante sanguine. În dreapta trombocitele aderă la O_2^-, lezează membrana endotelială, se agregă și eliberează radicali O_2^- toxici suplimentari. Pneumonocitele tip I (și tip II) sînt desprinse de către radicalii O_2^- produși în sînge. Această schemă ar putea explica de ce celulele endoteliale sînt primele alterate în expunerea hiperoxică (*Frank și Massaro*, Amer. J. Med., 1980, *69*, 122).

Cele mai sensibile celule la agresiunea oxidanților sînt pneumocitele tip I (înlocuite de pneumocitele tip II care regenerează celule tinere tip I) și celulele endoteliale. Toxicitatea O_2 se extinde pînă la cele mai îndepărtate alveole, iar cea a O_3 și NO_2 la epiteliul bronșic și alveolele proximale, cele distale fiind cruțate (12). Macrofagele alveolare sînt afectate în capacitatea fagocitară, aptitudinea necrozantă și de a secreta interferon (6). Citotoxicitatea asupra macrofagelor alveolare supraviețuind în faza gazoasă este proporțională cu concetrația toxicului. Dacă după 30 minute de expunere la 1 ppm (1880 $\mu g/m^3$) NO_2 sînt afectate între 16—53% la 5 ppm (9 400 $\mu g/m^3$) macrofagele sînt integral distruse (16). Începînd de la o expunere de 1,5 ppm (2 920 $\mu g/m^3$) NO_2 se produce o creștere a rezistenței căilor aeriene determinată probabil de mediatorii chimici eliberați prin degranularea mastocitelor. Sensibilitatea este superioară la bronhopneumopații cronici, în special la astmatici, la care bronhospasmul apare după o expunere de 0,1 ppm (94 $\mu g/m^3$) NO_2 timp de o oră (4). Concentrații mari de oxizi de azot, ca expunerea acută la 25 ppm (47 000 $\mu g/m^3$) sau prelungită la 3 ppm (5 640 $\mu g/m^3$) sînt foarte iritante pentru plămînul profund (10).

Asocierea de ozon și NO_2 determină un efect aditiv. Rezistența la infecție scade. Oboseala, expunerea la temperaturi extreme și adrenalectomia măresc riscul de mortalitate la animale.

Morfopatologie. Modificările patologice provocate de O_2 și O_3 evoluează în două faze: acută (exsudativă) și subacută sau cronică (proliferativă). Faza acută se traduce prin edem perivascular, peribronhiolar, interstiţial şi alveolar, hemoragie alveolară, constituire de membrane hialine, necroza pneumocitelor I şi a celulelor endoteliale capilare. Faza proliferativă constă în resorbţia exsudatului, hiperplazia celulelor interstiţiale, a pneumocitelor II, cu depunere de colagen şi elastină. Uneori se produce resorbţie completă, dar adesea sau dacă expunerea se prelungeşte, structurile pulmonare rămîn definitiv alterate prin fibroză difuză, sau apariţia ulterioară de bule de emfizem (5, 12). NO_2 determină alterări mai severe la nivelul joncţiunii bronhioloalveolare (12). Faza acută se poate uneori separa în două etape distincte: bronhospasmul acut şi edemul pulmonar (6).

Expunerea cronică intermitentă la concentraţii reduse de NO_2 determină modificări similare celor din emfizemul centrolobular, cu obstrucţii bronşice, modificări care nu sînt integral reversibile. Nu este însă suficient de clar dacă responsabilitatea revine exclusiv NO_2 sau intervine şi rolul aditiv al altor poluanţi, fumul de tutun în primul rînd (13).

Perturbările fiziopatologice consecutive inhalării de NO_2 sînt sintetic redate în schema 1.

Amoniacul produce laringotraheite, edem pulmonar, hemoragii, bronhopneumonii şi leziuni cronice: bronşiectazie, obliterări fibroase ale căilor aerifere mici.

Tabloul clinic. După o expunere masivă la NO_2 simptomatologia clinică apare imediat (mai rar) sau după o perioadă de latenţă de 3—30 ore (mai frecvent) şi se manifestă prin edem pulmonar cu constricţie toracică, tuse, dispnee severă, cianoză şi febră. Stetacustic se percep raluri crepitante difuze, iar radiologic aspect de edem pulmonar sau de bronhopneumonie. Volumele pulmonare sînt reduse, apar tulburări de difuziune a gazelor prin membrana alveolocapilară, iar nivelul PaO_2 traduce severitatea insuficienţei respiratorii acute. Alteori simptomatologia se remite, pentru a reapărea după 2—6 săptămîni, cu un tablou clinic de bronşiolită obliterantă, cu tusă şi dispnee (13).

Forme clinice. Se descriu patru forme clinice principale (6):

— supraacută (rară), cu hipoxie severă datorită asfixiei determinată de obstrucţia totală a căilor respiratorii prin materialul de necroză descuamat şi eventual methemoglobulinemiei, rapid mortală;

— acută (obişnuită) cu bronhospasm şi hipersecreţie difuză, dispnee foarte accentuată, tuse intensă, expectoraţie mucoasă care devine hemoragică şi apoi purulentă, astenie, greaţă, cefalee, tahicardie, junghi toracic;

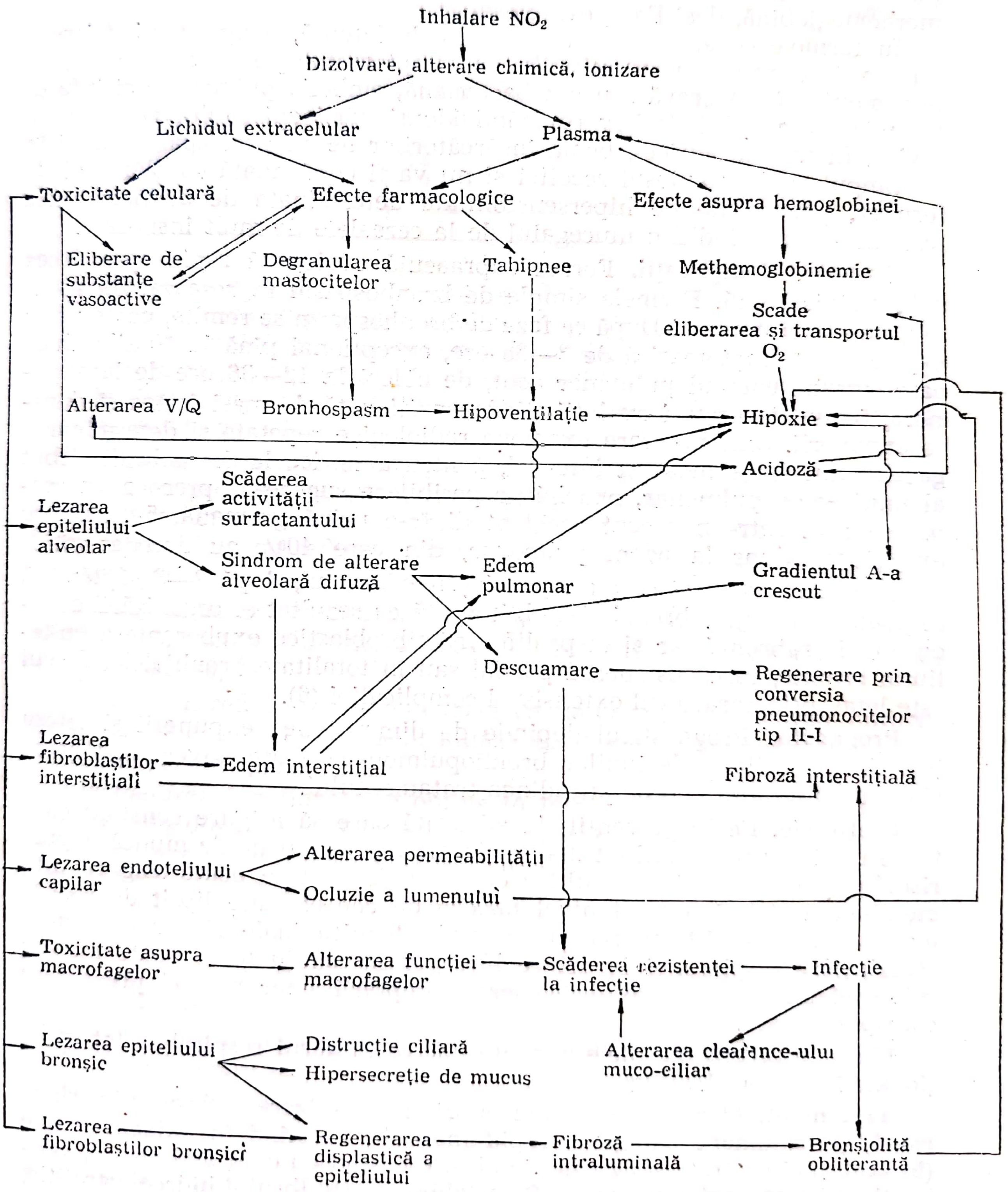
— cu apariţie întîrziată (după o perioadă de latenţă, cu atît mai scurtă cu cît expunerea a fost mai mare), cu tablou clinic de pneumopatie acută severă, sufocantă, tuse, dispnee intensă şi cianoză, hipoxie severă. Radiologic apar opacităţi reticulo-nodulare difuze (edem interstiţial), sau neomogene (edem alveolar);

— subacută, care se prezintă sub patru variante: a) bronşită şi bronşiolită simplă, cu tuse şi expectoraţie maronie, spontan regresivă în 10—16 zile; b) bronşiolită obliterantă, cu regresie spontană; c) bronşiolită obliterantă, cu dispnee progresivă, radiologic supradistensie pulmonară şi fine opacităţi miliare difuz repartizate (similare imaginilor din tubercu-

SCHEMA 1

PERTURBĂRILE FIZIOPATOLOGICE CONSECUTIVE INHALĂRII NO_2

(după Guidotti, 1978)


Inhalare NO_2
Dizolvare, alterare chimică, ionizare
Lichidul extracelular
Plasma
Toxicitate celulară
Efecte farmacologice
Efecte asupra hemoglobinei
Eliberare de substanțe vasoactive
Degranularea mastocitelor
Tahipnee
Methemoglobinemie
Scade eliberarea și transportul O_2
Alterarea V/Q
Bronhospasm
Hipoventilație
Hipoxie
Acidoză
Lezarea epiteliului alveolar
Scăderea activității surfactantului
Sindrom de alterare alveolară difuză
Edem pulmonar
Gradientul A-a crescut
Descuamare
Regenerare prin conversia pneumonocitelor tip II-I
Lezarea fibroblaștilor interstițiali
Edem interstițial
Fibroză interstițială
Lezarea endoteliului capilar
Alterarea permeabilității
Ocluzie a lumenului
Toxicitate asupra macrofagelor
Alterarea funcției macrofagelor
Scăderea rezistenței la infecție
Infecție
Lezarea epiteliului bronșic
Distrucție ciliară
Hipersecreție de mucus
Alterarea clearance-ului muco-ciliar
Lezarea fibroblaștilor bronșici
Regenerarea displastică a epiteliului
Fibroză intraluminală
Bronșiolită obliterantă

loza miliară) și evoluție defavorabilă; d) formă pneumonică cu agravare progresivă.

Diagnostic pozitiv și diferențial. Cînd bolnavul se prezintă imediat, după un episod de inhalare de gaze toxice cu simptomatologia de mai sus, diagnosticul etiologic se impune de la sine. În caz de incendiu, intoxicația cu oxid de carbon poate bloca transportul de oxigen prin formare de methemoglobină, deși PaO_2 este normală.

În formele ce apar după o perioadă de latență, diagnosticul diferențial se face rapid cu afecțiunile cu simptomatologie asemănătoare, ca pneumonia virală gravă sau cea bacteriană, embolia pulmonară și infarctul miocardic, rolul decisiv revenind identificării episodului de inhalare toxică. În mediul agricol, boala încărcătorilor de silozuri apare numai în anotimpul cald, la culesul recoltei și nu va fi confundată cu plămînul de fermier, pneumonie de hipersensibilitate determinată de actinomicetele termofile provenind din mucegaiul de la cerealele de mult însilozate.

Evoluție. Complicații. Forma supraacută evoluează rapid spre deces prin asfixie acută. Formele simple de bronhospasm regresează, fie spontan, fie sub tratament. După ce faza de bronhospasm se remite, poate urma o perioadă asimptomatică de 3—36 ore, excepțional pînă la 10 zile, după care survine edemul pulmonar acut, de obicei la 12—36 ore de la expunere, frecvența acestei evoluții fiind condiționată de masivitatea și durata expunerii. Sînt necesare examene radiologice repetate și determinarea gazelor din sînge în acest interval, pentru a se decela semnele de debut al unui edem pulmonar, opacitățile perihilare sugerează precoce un asemenea risc. Într-un recent accident dintr-o uzină germană, 50% dintre expuși au ajuns la edem pulmonar, din care 40% au decedat (6).

La o parte din cei ce au supraviețuit edemului, după 2—3 săptămîni, se poate constitui o bronșiolită obliterantă ca rezultat al organizării exsudatului intrabronhiolar și al proliferării fibroblastice exuberante a epiteliului bronșic, care obstruează parțial sau în totalitate bronhiolele. Riscul este letal, prin caracterul extensiv al complicației (6).

Prognostic. Prognosticul depinde de dimensiunea expunerii și viteza inhalării, gravitatea leziunilor bronhopulmonare acute, severitatea bronșiolitei obliterante și promptitudinea tratamentului.

Profilaxie. Pe lîngă ventilația adecvată care să asigure constant calitățile unui aer respirabil cît mai puțin poluat la locurile de muncă expuse riscului, prevenirea intoxicațiilor cu oxizi de azot se poate asigura prin menținerea strictă a unui nivel maxim de concentrație lipsit de risc la locul de muncă. Efectuarea unor studii longitudinale riguroase asupra suferințelor respiratorii la cei ce lucrează în mediu toxic poate furniza cele mai sigure elemente în vederea adoptării unor măsuri preventive corespunzătoare.

Limitele acceptabile de substanțe nocive în aerul respirabil sînt menționate în tabelul I.

Tratament. Măsurile imediate cuprind spitalizarea, observație riguroasă, și tratament patogenic rapid instituit, constînd în oxigenoterapie (în același timp tratament specific al intoxicației cu oxid de carbon), ventilație asistată dacă este necesară, restabilirea echilibrului hidroelectrolitic, bronhodilatatoare (aminofilină i.v. foarte lent), Hemisuccinat de hidrocor-

Tabelul I

Limitele concentrației de poluanți admise în aerul respirabil de „Environmental Protection Agency“ (Mitchell, 1979)

Poluantul	Timp de expunere (ore)	Concentrație	
		mg/m³	ppm
CO	1	40 000	35
CO	8	10 000	9
Hidrocarburi	3 (6—9 a m)	160	0,24
Oxizi de azot	1 an	100	0,05
Ozon	1	160	0,08
Oxizi de sulf	24	36	0,14
Oxizi de sulf	3	130	0,05
Oxizi de sulf	1 an	80	0,03

tizon iv., în funcție de persistența bronhospasmului, pentru a se evita evoluția spre edem pulmonar. Antibioticele pentru prevenirea infecției vor fi sistematic administrate la persoanele tarate, cu afecțiuni cronice preexistente, la imunodeprimați și în caz de utilizare a corticosteroizilor. În formele simple nu se va recurge la corticoterapie și antibioterapie urmărindu-se atent evoluția.

În faza de edem pulmonar, pe lîngă oxigenoterapie, corticosteroizi și ventilația cu presiune pozitivă, se va administra albumină umană pentru a ridica presiunea oncotică a plasmei, precum și diuretice, glicozizi cardiotonici simultan cu reducerea cantității de lichide pentru a restabili integritatea vasculară.

În etapele de bronșiolită obliterantă, corticosteroizii diminuă evoluția spre fibroză, rezultatele fiind favorabile dacă extensia obstrucției nu este prea avansată (6, 7).

Vitamina E reduce efectele distructive ale O_2; unele preparate antioxidante, solubile, ca superoxid-dismutaza ar deschide perspectiva întăririi mecanismelor de apărare (5).

Recuperarea funcțională se obține în formele simple și chiar la aproximativ 40% din cei cu edem pulmonar (6, 13), sechelele îndepărtate fiind condiționate de dimensiunea expunerii și gravitatea bronșiolitei obliterante.

Epiteliul bronșic își păstrează capacitatea de regenerare. După o singură expunere se poate produce o vindecare completă, dar canalele alveolare rămîn îngroșate și alveolele distorsionate adesea, deși modificările epiteliale și depozitele intraluminale regresează.

După 6 luni de la expunere s-a putut demonstra bioptiv o infiltrație limfocitară interstițială, depozite de colagen în septurile intraalveolare și zone limitate cu aspect de emfizem centrilobular (6, 13).

Deficitul respirator rezidual este predominant restrictiv și se poate asocia cu tulburări de difuziune, PaO_2 scăzut și $PaCO_2$ crescut, dar radiologic imaginile de fibroză interstițială sînt inconstante și nesigure. Concluzii definitive nu se pot trage însă asupra recuperării deoarece perioadele de urmărire sînt limitate în timp, rezultatele variabile, și lipsesc date care să excludă interferența cu alți factori, cu afecțiunile respiratorii anterioare și fumatul (13).

16.2. BRONHOPNEUMOPATII INDUSE DE MATERIALELE PLASTICE

Definiție. Sînt afecțiuni respiratorii de obicei acute, similare clinic și fiziopatologic intoxicațiilor cu gaze oxidante, determinate mai ales de inhalarea unor substanțe volatile precursoare în fabricarea materialelor plastice (izocianați, acrilonitrili, clorură de vinil, formaldehidă, oxid de etilen, epiclorhidrină, anhidridă ftalică și trimetilică, amine alifatice, hexametilendiamine). Ele pot apărea și în cursul descompunerii termice a materialelor plastice în componentele volatile de origine (1). Uneori îmbracă aspect cronic.

Dezvoltarea extraordinară a industriei de materiale plastice, care a crescut de 20 ori între 1950—1970 (pentru fibrele textile de 48 ori), motivează interesul acordat în ultimii ani acestei patologii de dată recentă, care riscă să se extindă.

Etiologie. Tabelele II și III prezintă substanțele volatile precursoare sau rezultînd din combustie, care pot determina o toxicitate acută sau cronică.

Tabelul II

Toxicitatea materialelor plastice pentru aparatul respirator (1)

Materialul plastic	Componentele precursoare volatile nocive	Concentrația maximă admisă (M.A.C.)
Fenoplaști și aminoplaști	Formaldehidă	5 ppm
Poliesteri	Anhidrida ftalică, maleică sau trimelitică	
Rezine — epoxice	Poliamine alifatice și anhidridă ftalică	
Polimeri vinilici	Eliberare de clor în cursul arderii	50 ppm
Polimeri fluorați	Compuși fluorați florură de carbonil (COF_2) tetraflorură de carbon (CF_4)	
Poliacrilice	Acrilonitril	1 ppm
	Metacrilat	20 ppm
Poliamide	Hexametilen-diamină, formol	100 ppm
Stabilizanți	Oxid de etilen	
	Săruri de metale grele (cadmiu)	
Spumante	Cloruri de metil	50 ppm
		100 ppm

Clasificare clinică și patogenică. Substanțele plastice pot determina trei grupe de accidente respiratorii (1).

Tabelul III

Substanțele eliberate prin descompunerea termică a materialelor plastice (1)

Materialul plastic	Substanțe nocive eliberate
Celulozice (filme radiologice de ex.)	oxizi de azot (NO, NO_2, N_2O, N_2O_4), CO
Rezine fenolice și aminoplastice	oxizi de carbon, HCN
Polivinili	Cl, vapori de HCl, benzen, etilen, toluen, metan, etan, oxizi de carbon
Nylon	aldehide, NH_3, HCN
Poliacrilice	formaldehidă, acroleină, hidrocarburi alifatice și ciclice
Poliuretani	CO, NH_3, HCN
Polifluorați	HF și derivați (CF_4 și COF_2)

Intoxicații acute și subacute. Similare intoxicațiilor cu gaze oxidante, ele sînt consecutive inhalării substanțelor volatile provenind din sinteza sau descompunerea materialelor plastice. Se descriu și 2 forme clinice particulare: „febra la teflon" (Harris, 1951) și sindromul gripal după anhidridă trimelitică „TMA flu" (Zeiss 1977). Febra la teflon, produsă de inhalarea unor compuși fluorați (CF_4 sau COF_2), apare la cîteva ore de la expunere și dispare în 48 ore. Simptomatologia apare la fumători în atmosferă cu pulberi de teflon încît în fabricile producînd această substanță fumatul este interzis. În „TMA flu" simptomele pseudogripale apar la 4—8 ore de la expunere, sînt mai accentuate noaptea și dispar după 48 ore.

Bronhopneumopatii cronice cu aspect de fibroză. Sînt determinate de inhalarea repetată de praf rezultat din concasarea substanțelor plastice care induc „pneumoconioze" la policlorură de vinil (PVC) cu evoluție spre fibroză pulmonară, cu identificarea de praf de PVC în macrofage, pot fi sau consecutive inhalării de suspensii de materiale plastice (lacuri fixative capilare) care produc o „tezaurismoză" (hair spray lung") prin inhalarea și depunerea polimerilor în alveole (la coafeuri). Simptomatologia clinică și funcțională respiratorie este moderată sau absentă; uneori apare o disfuncție restrictivă cu tulburări de difuziune. Aspectul radiologic seamănă cu cel observat în sarcoidoză.

— Bronhopneumopatii cu manifestări de tip sensibilizant. Acțiunea iritantă și sensibilizantă a unor componente ale materialelor plastice poate produce un tablou clinic de astm ocupațional (amine alifatice și aliciclice; formaldehidă; anhidridă și acid ftalic, anhidridă trimelitică, acid maleic; derivați din piroliza clorurii de vinil; textile sintetice ca: orlon, dralon, nylon etc.; (izocianați organici) sau de pneumopatii de hipersensibilitate (inhalare de diizocianat de toluen extrem de volatil).

Diagnosticul pozitiv, se sprijină pe: simptomatologia, acută (astm, edem pulmonar lezional, bronșită, bronhopneumonie), sau cronică (dispnee cu fibroză pulmonară difuză); anamneza minuțioasă care va analiza atent ecoatmosfera bolnavului (condițiile de la locul de muncă, din familie, geografice) și proba doveditoare, prin dispariția afecțiunii la suprimarea riscului și analiza produselor a căror toxicitate a fost incriminată (1).

Marea diversitate a acestei patologii bronho-pulmonare recent apărute condiționează evoluția, complicațiile, prognosticul și tratamentul.

Profilaxia vizează respectarea măsurilor de protecție, similar expunerii la noxe cu gaze oxidante.

16.3. ALTE PNEUMOPATII OCUPAȚIONALE

Inhalarea de SO_2 hidrosolubil, rapid absorbit, determină anomalii funcționale care persistă, cu permeabilitate anormală a mucoasei bronșice și contribuie la apariția ulterioară a unei bronșite cronice. În contact cu mucoasa respiratorie, SO_2 se transformă în acid sulfuric cu efecte caustice rapide. Primul accident toxic industrial de expunere la SO_2 datează din 1821. Într-un accident într-o fabrică de hîrtie din S.U.A din 5 muncitori expuși la inhalarea de concentrații masive de SO_2, doi au decedat imediat. Necroptic s-a constatat lezarea profundă o bronhiilor mari și mici cu edem pulmonar hemoragic. Un sindrom de obstrucție bronșică insensibil la bronhodilatatoare s-a constituit ulterior la unul dintre supraviețuitori, iar la un al doilea sindromul sechelar de obstrucție asociat cu restricție a fost minim (2).

Amoniacul, gaz foarte iritant, provoacă prin inhalare leziuni importante pe toată porțiunea tractului respirator. Morfopatologic se produce acut o laringotraheită, edem pulmonar hemoragic și bronhopneumonie, iar leziunile cronice constau în dilatații bronșice și bronșiolită obliterantă. Simptomatologia poate fi moderată sau foarte gravă; sărăcia anomaliilor radiologice contrastează cu tabloul clinic uneori foarte sever. Cei ce nu prezintă modificări radiologice evoluează însă rapid favorabil, iar la cei la care apar anomalii de la început, evoluția este adesea prelungită și mai gravă. O intoxicație prin inhalarea masivă de amoniac a afectat recent 14 marinari canadieni în timp ce dormeau, prin defectarea sistemului de refrigerație de pe un vapor, cu declanșarea unei simptomatologii moderate necesitînd spitalizarea ulterioară (11).

Inhalarea vaporilor de *petrol* se poate produce la sifonajul instalațiilor de aprovizionare cu benzină, dar recent au fost descrise cazuri de pneumopatie acută prin inhalare de petrol la actorii de circ care „scot flăcări din gură". Cei ce n-au expulzat integral prin expir petrolul din gură vaporizat îl inhalează la inspirația următoare, ceea ce duce după cîteva ore la apariția unei bronhopneumonii cu febră prelungită, neinfluențată de antibiotice și corticosteroizi, dar care regresează lent în 3—4 săptămîni (9).

Inhalarea de oxid de cadmiu volatil (în industria de prelucrare a cuprului), a pentoxidului de vanadiu (în industria de oțel), a tetraoxidului de osmiu, vaporilor de mercur sau sărurilor de platină, induce accidente respiratorii variabile (bronșiolită, bronhopneumonie, bronșită).

În 1969 Pimentel a descris o pneumonie ocupațională determinată de inhalarea unei soluții de 1—2,5% sulfat de cupru (mixtura de Bordeaux) pulverizată la întreținerea viței de vie, ce apare după 2 ani de expunere, cu simptomatologie acută sau cronică, simulînd aspecte de tuberculoză, cancer pulmonar, silicoză etc. Histologic se constată o infiltrație limfocitară interstițială, granuloame histiocitare în septuri și noduli fibrohialini. Corelația patologică cu cuprul nu este clar elucidată. Cancerul pulmonar se asociază frecvent încît se atribuie afecțiunii un pericol potențial (15).

16.4. PNEUMONIA DE IRADIERE

Definiție, istoric. Este o inflamație pulmonară consecutivă iradierii, de obicei în scop terapeutic (radioterapie). Modificările, semnalate în 1940 de Engelstad au primit apoi denumirea de plămîn radioterapeutic și ulterior de pneumonie de iradiere („radiation pneumonitis"). Frecvența de 10—12% constatată în prima perioadă s-a redus în ultimii ani, prin centrarea și dozarea mai riguroasă a iradierii.

Patogenie. Complicațiile iradierii se clasifică în complicații precoce ce apar în primele 6 săptămîni, în cursul iradierii; semi-tardive, care se produc la 2—8 luni de la încetarea iradierii și tardive, care survin la peste 8 luni de la iradiere. Sînt cu atît mai grave cu cît apar mai tîrziu (14). Modificările precoce sînt dependente de volumul iradiat și repartizarea dozimetrică în timp la aceleași doze tumoricide, fiind mai puțin frecvente dacă iradierea se efectuează pe un interval mai distanțat. Cele tardive depind în primul rînd de doza totală de iradiere folosită. Pînă la 4 000 razi leziunile sînt reversibile dar peste 6—7 000 razi sînt practic ireversibile. Asocierea unor citostatice (actinomicină, bleomicină) ca și leziunile bronho-pulmonare cronice preexistente (bronșită cronică, sechele de tuberculoză) constituie factori adjuvanți (14).

Morfopatologie. În parenchimul pulmonar apar în primele săptămîni leziuni difuze (congestie capilară, edem lezional alveolar, tendință la regenerare capilară etc.), care evoluează fie spre deces, fie spre o proliferare fibroblastică, cu modificări distrofice mutilante în 3—4 luni, necorelate cu intensitatea manifestărilor inițiale. Se poate ajunge la un plămîn „în fagure", iar exsudatul pleural ce apare uneori duce la îngroșări pleurale. Alterarea celulelor endoteliale sau modificări ale surfactantului ar sta la originea edemului.

Tablou clinic. Manifestările precoce se traduc prin tuse, expectorație, dispnee uneori astmatiformă, febră pînă la 38°. Radiologic apar fine opacități difuze, noduli de diverse dimensiuni grupați variabil, opacitate parțială sau totală a unui hemitorace, atelectazii parcelare sau întinse, determinate de o stenoză bronșică, care de obicei regresează spontan, dar uneori pot persista și chiar evolua. Manifestările tardive prezintă o simptomatologie mai accentuată (tuse chintoasă, nocturnă, mici hemoptizii, dispnee de efort). Radiologic se constată un aspect de fibroză care poate merge pînă spre constituirea unui fibrotorax (8). Funcțional apare o restricție importantă cu tulburări de difuziune și hipoxemie arterială.

Diagnostic. Evoluție. Complicații. Diagnosticul pozitiv se sprijină pe simptomatologia descrisă și pe imaginile radiologice apărute la intervale variabile după iradiere. Diagnosticul diferențial va lua în considerare metastazele bronho-pulmonare, o recidivă canceroasă sau o pneumonie infecțioasă (virală, bacteriană sau tuberculoasă).

Majoritatea complicațiilor precoce se remit spontan, sub tratament simptomic sau prin diminuarea dozei de iradiere. Dacă se produce o necrobioză brutală a țesuturilor tumorale sau a pereților vasculari, pot apărea hemoragii dramatice, supurații ale tumorii necrozate, fistule bronho-esofagiene cu evoluție fatală (14). Manifestările tardive evoluează spre insuficiență respiratorie cronică, care se poate stabiliza sau agrava progresiv (8).

Profilaxie și tratament. Radioterapia pe zone riguros delimitate și cu doze mai reduse și distanțate reduce riscul, dar sxistă o sensibilitate variabilă, independentă de doza folosită.

Pe lîngă oxigenoterapie se administrează ca tratament Prednison în doze regresive pornind de la 40—50 mg, repartizate în 3—4 prize pe zi un interval de 3—4 luni, cu rezultate favorabile uneori, dependente de extinderea leziunilor. Suprainfecțiile vor fi energic combătute cu antibiotice cu spectru larg.

BIBLIOGRAFIE

1. **Anthoine D. și colab.** — „Le poumon plastique“, Pathologie broncho-pulmonaire liée aux matières plastiques, Poumon-Coeur, 1980, **36.** 135—146.
2. **Charan N. B. și colab.** — Pulmonary Injuries Associated with Acute Sulfur Dioxide Inhalation, Amer. Rev. respir. Dis., 1979, **119,** 555—560.
3. **Crăciun I., Pșegalinschi N., Golli V.** — Un interesant aspect radiologic pulmonar consecutiv inhalării de gaze iritante, Acta med. rom., 1948, 5—6, 459—462.
4. **Dawson S. V., Schenker M. B.** — Health Effects of Inhalation of Ambient Concentrations of Nitrogen Dioxide, Amer. Rev. respir. Dis., 1979, **120,** 281—292.
5. **Frank L., Massaro D.** — Oxygen Toxicity, Amer. J. Med., 1980, **69,** 117—126.
6. **Guidotti T. L.** — The Higher Oxides of Nitrogen. Inhalation Toxicology, Envir. Res., 1978, **15,** 443—472.
7. **Hesterberg T. W., Last J. A.** — Ozone — Induced Acute Pulmonary Fubrosis in Rats, Amer. Rev. resp. Dis., 1981, **123,** 47—52.
8. **Kerbrat G. și colab.** — Nomenclature des complications endothoraciques des irradiations externes, Rev. franç. Mal. Resp., 1977, **5,** 155—158.
9. **Liot F. și colab.** — Pneumopathie aiguë par inhalation de pétrole chez des „cracheurs de feu“, Ann. Méd. Int., 1974, **125,** 347, 358.
10. **Mitchell R. S. și colab.** Health Effects of Urban Air Pollution, J. Amer. med. Ass., 1979, **242,** 1 163—1 168.
11. **Montague T. J., Macneil A. R.** — Mass Ammonia Inhalation, Chest. 1980, **77,** 496—498.
12. **Mustafa M. G., Tierney D. F.** — Biochemical and Metabolic Changes in the Lung with Oxygen, Ozone, and Nitrogen Dioxide Toxicity. — State of the Art., Am. Rev. respir. Dis., 1978, **118,** 1 061—1 090.
13. **Prowse K.** Nitrous fume poisoning. — Bull Europ. Physiopath. Resp., 1977, **13,** 191—202.
14. **Sors Gh.** — Les complications endothoraciques des irradiations externes des cancers bronchopulmonaires primitifs ou sécondaires, Rev. franç. Mal. Resp., 1977, **5,** 257—266.
15. **Villar T. G., Menezes A. P.** — Vineyard Sprayer's Lung. Clinical and Experimental Aspects, Pneumologia, 1973, **4,** 1—11.
16. **Voisin C. și colab.** — Aérocontaminants gazeux et défense phagocitaire de l'appareil respiratoire, Nouv. Presse Méd., 1979. **8,** 2 089—2 094.

17.

SARCOIDOZA
(boala Besnier-Boeck-Schaumann)

Definiție, istoric. Definiția unanim acceptată astăzi a sarcoidozei este aceea de granulomatoză difuză, polisistematică, de etiologie necunoscută, care afectează cu precădere vîrsta adultului tînăr și duce, de cele mai multe ori, la apariția de adenopatie hilară bilaterală și leziuni pulmonare, cutanate și oculare. Diagnosticul se stabilește pe baza datelor clinico-radiologice, argumentate histologic, prin prezența granulomului epitelioidocelular fără cazeum, în cel puțin două organe sau prin testul Kveim-Siltzbach pozitiv. Din punct de vedere imunologic, sarcoidoza se caracterizează printr-o flectare a hipersensibilității de tip întîrziat — respectiv, a reactivității imunocelulare și creșterea imunoglobulinelor. Uneori se constată hipercalciurie, cu sau fără hipercalcemie. (Conf. a II-a internațională de sarcoidoză, Washington, 1960 și a VII-a New York, 1975). În concluzie practică, două sînt principalele elemente definitorii pe care se sprijină conceptul de sarcoidoză în accepțiunea sa actuală: a) prezența granulomului epitelioido- și gigantocelular, fără necroză cazeoasă; b) extinderea sistemică a leziunilor, la mai multe țesuturi sau organe.

În evoluția cunoștințelor despre sarcoidoză, se pot distinge trei faze: a) În 1869, J. Hutchinson face o primă descriere clinică a unei probabile sarcoidoze; în 1889, Besnier publică o observație de lupus pernic, fără argumente morfopatologice; în 1898, Hutchinson publică patru observații de „boală Mortimer“ — de fapt, sarcoi- doză — și intuiește faptul că „probabil, variate influențe patogene sînt capabile de cele mai diverse combinații morbide, cărora li s-au dat pînă acum denumiri dife- rite“ (17). În anii următori, Boeck, Heerfordt și Jungling, fără a recunoaște sub- stratul comun al unor observații disparate, descriu sub titluri eponime, diferite aspecte clinice ale aceleeași boli. În anul 1897, Boeck folosește pentru prima dată termenul de „sarcoid“ motivat de asemănarea superficială a leziunilor cutanate din sarcoidoză, cu sarcomul (sarcoma-like).

b) A doua fază începe cu Schaumann care, în anul 1924, scoate în evidență caracterul sistemic al bolii și propune denumirea de „limfogranulom benign“ (1917); el înclină pentru etiologia tuberculoasă a sarcoidozei.

c) După anul 1940, prin aplicarea pe scară tot mai largă a microradiofotografiei toracice, s-a putut constata că ganglionii mediastino-hilari și plămînul reprezintă localizarea cea mai frecventă a sarcoidozei fortuit. S-a constatat de asemenea evo- luția spontan benignă în marea majoritate a observațiilor și că, numeroase cazuri, considerate în mod eronat ca tuberculoase, fuseseră internate în sanatorii.

Frecvenţă-epidemiologie, aspecte socio-economice. Prevalenţa reală a sarcoidozei pe glob este şi astăzi destul de incomplet cunoscută. Din datele fragmentare publicate pînă acum, ar reieşi o distribuţie geografică extrem de inegală, care oscilează de la sub 1, pînă la 180—200$^0/_{0000}$ de locuitori (5, 14, 17, 18, 24, 26, 35, 56). Diferenţe atît de mari par a se explica, cel puţin în parte, prin cunoaşterea lacunară a epidemiologiei bolii. În orice caz, se acceptă că sarcoidoza este mai frecventă în ţările nordice şi zonele temperate, decît în regiunile tropicale. În consecinţă, se întîlneşte mai des în Suedia, Irlanda, America de Nord; este rară în China, India, ca şi în Africa — în schimb destul de frecventă la negrii din S.U.A. (17). În ţările nordice ale Europei, prevalenţa înregistrează valori foarte inegale, de la 7,5$^0/_{0000}$ în Finlanda, la 52,9$^0/_{0000}$ în Danemarca şi 55—64$^0/_{0000}$ în Suedia şi Norvegia; apoi, 1,31$^0/_{0000}$ în sudul Italiei şi 14,9$^0/_{0000}$ în nordul Italiei, 10$^0/_{0000}$ în Franţa, 11,6$^0/_{0000}$ în Ungaria, 23$^0/_{0000}$ în Cehoslovacia, 41,1$^0/_{0000}$ în R.D.G. şi 43,3$^0/_{0000}$ în R.F.G. În ţara noastră, după date parţiale, referitoare la regiunile din Nord-Vest, unul dintre noi găseşte o prevalenţă de cca 3,3$^0/_{0000}$ (5, 14, 17, 18, 24, 26, 35, 56).

În raport cu vîrsta şi sexul, incidenţa maximă a bolii se înregistrează în a 3-a şi a 4-a decadă — cu o preponderenţă variabilă la femei.

Etiopatogenia sarcoidozei este şi astăzi necunoscută; au fost emise mai multe ipoteze, pînă la urmă nici una convingător argumentată (1, 2, 14, 17, 24, 39, 45, 59).

a) Mult timp sarcoidoza a fost considerată o formă anergică sau hipoergică de tuberculoză, pe fondul unei rezistenţe specifice pronunţate. Au fost succesiv incriminate micobacteriile tipice şi atipice, micobacteriofagul litic, bacilul Hansen, BCG-ul, fără ca vreuna din aceste supoziţii să fi fost confirmată.

b) O altă etiologie posibilă a fost considerată inhalarea polenului de pin, prin componenţa lipidică acidorezistentă a acestuia, componentă capabilă să producă experimental un granulom epitelioid nespecific — ipoteză seducătoare, însă caducă şi finalmente părăsită.

c) Au mai fost sugerate, ca eventuale cauze ale sarcoidozei: micobacteriile atipice sau fungii, unii factori ocupaţionali sau/şi de mediu extern sau interpretarea sarcoidozei ca boală de colagen sau chiar neoformativă — toate rămase simple tentative teoretice, nevalidate. În ultimă analiză, toate aceste ipoteze emise în legătură cu etiopatogenia sarcoidozei pot fi reduse la două interpretări antagonice:

— una aşa-zisă clasică, după care sarcoidoza ar fi o entitate nosologică unitară, autonomă şi univocă, cu o etiologie pînă acum rămasă obscură şi care ar putea fi microbiană sau virală;

— a doua, consideră sarcoidoza ca sindrom polietiologic, indus antigenic, pe un teren imunologic „modificat" de un antigen „starter", care poate declanşa o a doua afecţiune, eventual auto- sau hetero-întreţinută, de unul sau mai mulţi antigeni.

Ceea ce complică însă lucrurile este şi posibila intervenţie a unui factor genetic sau a unei predispoziţii familiale, faţă de sarcoidoză (7, 25, 53, 66).

Profilul imunologic al sarcoidozei se caracterizează printr-o disociere între componenta imunitară mediată prin celule, alterată, şi componenta umorală, mediată prin anticorpi, nemodificată sau chiar peste valorile normale (2, 7, 16, 19, 21, 23, 32, 33, 43, 44, 45, 46, 48 55, 61, 62). Ca o consecință, reacția la tuberculină — prototip al reacțiilor de hipersensibilitate întîrziată — este hipoergică sau anergică (în circa 60—80% din cazuri) (16).

Aceeași diminuare a reactivității imunocelulare a fost pusă însă în evidență la bolnavii de sarcoidoză și față de alte teste cutanate tardive, ca: tricofitina, histoplasmina, candidina, antigenul urlian și cel al tusei convulsive — de asemenea, față de antigenele „primare“ ce duc la apariția dermitei de contact (ca 2-4-dinitroclorbenzen, pentadecylcatechol etc.).

Ca și IDR la tuberculină, testele imunocelulare în vitro dau în sarcoidoză rezultate, care în majoritatea cazurilor, pledează pentru aceeași hiporeactivitate imună cu suport celular.

În schimb, cercetările asupra componentei umorale a imunității scot în evidență: hiperproteinemie cu hipoalbuminemie și hiperglobulinemie policlonală, îndeosebi gamma și 2-globuline, dar cu α_1- și β-globulinele de obicei puțin modificate (7, 8, 33, 16, 43, 46). Prin imunoelectroforeză se pot constata creșteri variabile ale IgM, IgG și mai rar IgA. În același sens, identificarea subpopulației limfocitare B, prin testul rozetelor EAC sau imunofluorescență, pune în evidență o creștere numerică a acesteia — în sarcoidoza activă — concomitent cu un raport E/Ig (rozete neimune per imunoglobuline) redus și limfopenie (7, 16, 19, 27, 28, 33, 39, 43, 44, 46, 62, 65).

Așadar, depleția cu depresie funcțională în subpopulația limfocitară T și limfopenie, pe de o parte — valori normale sau chiar moderat crescute a limfocitelor B, cu hipergammaglobulinemie, pe de alta — se corelează în sarcoidoza activă cu un deficit al componentei imunocelulare tardive și respectiv cu păstrarea la un nivel funcțional cvasi normal a componentei imunitare umorale.

Alte elemente care pledează pentru un mecanism imunologic în apariția și evoluția sarcoidozei sînt: limfotoxicitatea serului provenit de la bolnavii de sarcoidoză activă, față de limfocitele unui organism indemn, ca și față de limfocitele proprii (8), prezența factorului reumatoid la unii bolnavi de sarcoidoză (testul cu latex), prezența de anticorpi antimicobacterii, și antimitocondriali — și, desigur, structura granulomului sarcoidozic însuși, foarte apropiată de cea a granulomului imunoalergic (8, 16, 39, 46, 62, 65). Acest granulom nu reprezintă însă decît expresia morfologică nespecifică a unor etiologii foarte diverse și care se poate întîlni într-o gamă extrem de largă de afecțiuni, fără nici o legătură între ele, afecțiuni cauzate de: bacterii și micobacterii, virusuri, fungi, protozoare și metazoare, noxe minerale, organice și chimice, carențe imunitare, în spirochetoze, neoplazii, colagenoze, alveolite alergice extrinseci, precum și în unele stări febrile criptogenetice, status postradioterapie, paniculită, chalazion, chist sebaceu, dermoid și, inclusiv, ca reacție tisulară de corp străin (30, 31, 39). Singurul factor comun al acestor leziuni, atît de diferite etiologic, este un anumit suport imunologic, motiv pentru care și granulomul sarcoidozic se încadrează printre leziunile imunologice mediate prin celule.

Morfopatologie. Macroscopic, leziunea sarcoidozică se prezintă sub formă de procese nodulare multiple, constituite din celule reticulare și epitelioide, fără componentă exsudativă și fără necroză cazeoasă. For-

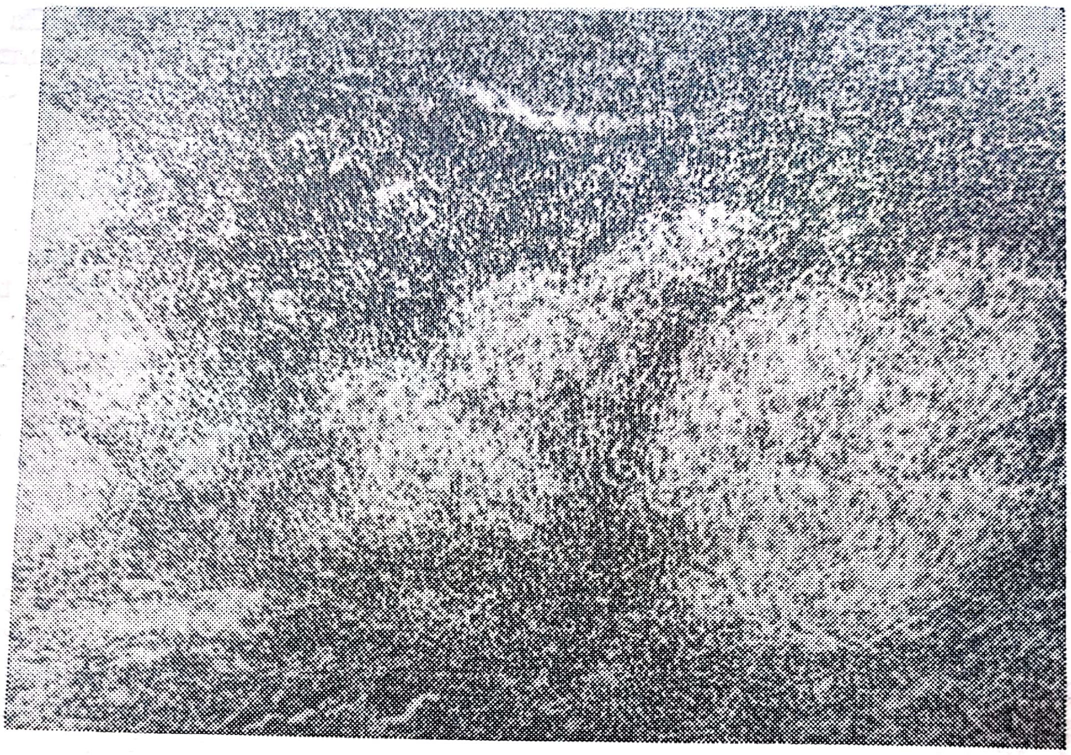


Fig. 17.1. — Secțiune dintr-o amigdală provenită de la un bolnav cu sarcoidoză.

mațiunile sînt rotunde, de consistență fermă, culoare gri deschis, cu dimensiuni ce oscilează de la un bob de mei, pînă la o alună. Aceste formațiuni au aceeași vîrstă morfologică și același aspect, indiferent de organ. Localizarea cea mai frecventă se află la nivelul ganglionilor limfatici mediastinali (100% din cazuri), plămîni (60%), ficat (65%), splină (20%), tegument (10—20%), rinichi (19%) etc., însă aproape orice țesut sau organ poate fi lezat, chiar și acelea fără vreo suferință exprimată clinico-funcțional. În genere, elementele nodulare nu au tendința de a conflua; totuși, uneori ele se grupează, luînd forma unor leziuni infiltrative, în masa cărora se pot forma excavări aseptice, de mici dimensiuni. Evoluția leziunilor nodulare se poate orienta fie spre rezorbție, fie spre fibroză și hialinizare. În această ultimă eventualitate, în plămîni apar travee fibroase hilifuge și elemente nodulare asociate, luînd aspectul de fibroză reticulonodulară, pe fondul căreia se pot produce decalibrări bronșice, emfizem, formațiuni chistice, simfize pleurale (3, 16, 19, 20, 39, 46, 49, 57).

Tabloul histopatologic se caracterizează prin leziuni „tuberculoide“ (46,58), al căror substrat elementar este reprezentat de granulomul sarcoidozic, alcătuit din aglomerări relativ dezordonate de celule epitelioide — fără o dispoziție radiară, ca în foliculul Köster — izolate celule gigantice multinucleate (de tip Langhans), iar la periferie, cu limfocite, macrofage, fibroblaști și eozinofile (fig. 17.1). Deși, prin definiție, necroza cazeoasă trebuie să lipsească, se pot constata uneori mici zone de necroză granulară, fără ca prin aceasta diagnosticul să fie infirmat (39). În citoplasma celulelor gigante se pot găsi incluziuni, sub formă de: a) corpi

Schaumann rotunzi sau ovali, cu un D de cca 100μ; ei sînt alcătuiți din lamele suprapuse și au în compoziția lor calciu și fier; b) incluziuni cristaline birefringente și c) corpi asteroizi, de aspect stelat. Granulomul sarcoidozic se localizează cu predilecție perivascular și spre deosebire de foliculul tuberculos, în continuă transformare, are o evoluție lentă, torpidă (19, 20). Localizarea juxtavasculară a granulomului sarcoidozic a putut fi confirmată și prin examinări la microscopul electronic. Merită a fi menționate frecvența și extinderea leziunilor vasculare. Turiaf (7) și colab. constată astfel de modificări granulomatoase în peretele arterelor pulmonare. Fuse și colab. (7) insistă asupra alterațiunilor din vene și capilare, asemănătoare celor din microangiopatia diabetică, iar Matsushita, asupra celor din vasele sistemului nervos central (7).

Celulele epitelioide și gigante derivă din macrofage, al căror precursor migrat din măduva osoasă trece pentru scurt timp în circulație ca monocit și devine macrofag, cînd pătrunde în țesuturi (58). Granulomul sarcoid este compus din două zone distincte: un folicul central, în care predomină celulele epitelioide și macrofagele, în contact cu limfocitele — și o zonă periferică, a schimburilor active, poartă de intrare a macrofagelor și limfocitelor — și de evacuare a celulelor epitelioide alterate (57). În zona centrală, celulele epitelioide sînt voluminoase, au un nucleu excentric și mai mulți nucleoli, iar în citoplasmă, organitele comune, mitocondrii, aparat Golgi și „vezicule cenușii“ de natură probabil lisosomală, cu activitate fosfatazică acidă, responsabilă probabil de pozitivitatea testului Kveim (3). Există argumente indirecte că granulomul sarcoidozic — spre deosebire de cel indus de pulberi inerte — este un granulom „activ“, cu un „high turnover“, în care timpul de regenerare este relativ scurt, cu aport intensiv de macrofage ce înlocuiesc prompt elementele celulare degradate și evacuate (58). Comparînd ultrastructura leziunilor din sarcoidoză cu cea din tuberculoză, J. Williams (67) constată în ambele tipuri de leziuni, două varietăți de celule epitelioide: B, cu o citoplasmă mai intens colorată și un reticul endoplasmic mai redus decît celulele A. Pe cînd celulele A predomină în granulomul tuberculos, cele B predomină în cel sarcoidozic.

Tabloul clinic. Polimorfismul manifestărilor clinice face ca sarcoidoza să țină de domeniul mai multor discipline medicale, destul de distanțate una de alta: pneumologie, dermatologie, oftalmologie, cardiologie, neurologie, reumatologie, gastroenterologie, ORL, radiologie și chiar chirurgie. Adăugînd și numeroasele combinații posibile dintre diferitele organe coafectate, rezultă un tablou clinic extrem de variabil, care se poate prezenta uneori sub „măști“ insolite, greu încadrabile într-o schemă didactică.

Simptomatologia clinică — atunci cînd există, fiindcă în cca. 50% din cazuri lipsește — este în genere discretă și prelungită, în funcție de localizare, formă clinică și stadiu de evoluție. Uneori este vorba de tulburări funcționale respiratorii — tuse, de obicei neproductivă, foarte rareori striată cu sînge, dispnee moderată și vagi dureri toracice; alteori, de simptome ce pot sugera o boală consomptivă: astenie, inapetență, pierdere ponderală. În cazuri rare, cu forme clinice severe și leziuni extratoracice asociate, tabloul clinic devine mai sever, starea generală se alterează progresiv, dispneea se accentuează pe măsură ce fibroza pulmonară ireversibilă se extinde; hipocratismul digital este foarte rar, iar suferința solidară a cordului drept, tardivă. Cu toate acestea, se cunosc și cazuri în care bolnavul poate ajunge la exsitus prin insuficiență cardiorespiratorie sau renală, după cum sînt citate și unele observații de leziuni pe tractul uveal, cu cecitate ireversibilă. În genere, granulomatoza sarcoidozică este puțin sau deloc „exsudativă“ clinic; reacțiile lichidiene ale seroaselor sînt absente sau rarisime: pleureziile, meningita, ca și fluxiunile articulare, deși posibile, se întîlnesc rar. Sînt însă frecvente și rămîn adesea nediagnosticate intravitam leziunile viscerale mai profunde — inaparente clinic și greu accesibile unor examinări de rutină — ca de ex. leziunile hepatice care, pe material necroptic ating cca 2/3 din cazuri, iar prin peritoneoscopie și puncțiebiopsie hepatică se pot găsi în cca 70% din cazuri. Evoluția lor este de obicei benignă; hipertensiunea portală, ca și insuficiența hepatică severă, pe fond sarcoidozic, sînt extrem de rar întîlnite în practică. Cu cît se cercetează însă mai insistent, dincolo de localizarea endotoracică, cu atît se descoperă mai des leziuni oculare, cardiace, neuro- și meningo-cerebrale și chiar laringiene, pancreatice — pe lîngă cele îndeobște cunoscute: ganglio-pulmonare, cutanate, osoase, hepatosplenice și renale (1, 4, 9, 14, 17, 22, 24, 34, 36, 45, 63, 69).

Localizarea endotoracică, cu afectarea ganglionilor mediastinohilari și a plămînului este cea mai frecventă, atît ca sediu inițial, cît și ca eventuală complicație a unor leziuni extratoracice. Debutul clinic poate fi acut, insidios sau complet asimptomatic și în acest ultim caz, modificările gangliopulmonare se depistează fortuit. Debutul acut se poate manifesta sub diverse aspecte: eritem nodos, sindrom febril, artralgii, uveită (anterioară, posterioară sau totală), cu sau fără pareză a facialului periferic, parotidită, amigdalită. De remarcat distribuția geografică extrem de inegală în frecvență a diferitelor localizări și modalități de expresie clinică. Asocierea de modificări gangliopulmonare cu eritem nodos este frecventă în Scandinavia și Anglia, (sindrom Löfgren), însă mai puțin obișnuită în S.U.A. (17); în Franța, în schimb, eritemul nodos este cu mult mai rar (63). Pe o cazuistică din clinica noastră, debutul acut s-a înregistrat în cca 1/3 din cazuri, cel insidios în 40%, iar în rest (cca 1/4 din total) debutul a fost asimptomatic. Dacă se însumează aceste două ultime modalități de debut (asimptomatic și insidios), se explică de ce în cca 2/3 din cazurile noastre depistarea a fost ocazională (14) — proporție care scade la 48% pentru Franța, 40% pentru SUA și 22% pentru Anglia (63). În astfel de cazuri, o anamneză minuțioasă izbutește uneori să pună în evidență o discretă simptomatologie — de obicei respiratorie sau generală — datînd de mai multă vreme. În multe alte cazuri, însă, lipsesc orice simptome clinico-funcționale, iar examenul fizic rămîne negativ. Atunci cînd leziunile pulmonare sînt relativ extinse și bronhiile coafectate, se pot constata raluri bronșice, uneori chiar „wheezing“ persistent. Cu o mare frecvență se întîlnesc adenopatii periferice, palpabile (75—80%), de asemenea hepato- și splenomegalie moderate (pînă la 50—75%) (24). În cca 1/3 din cazuri se observă leziuni cutanate, sub formă de macule, papule sau plăci cicatriceale, îndeosebi la nivelul feței, regiunii cervicale și urechii externe. Leziunile oculare, respectiv uveita anterioară și corioretinita sînt notate în aproximativ 25% din cazuri; sistemul nervos este lezat în cca 5%, mai întîi perechea VII-a de nervi cranieni, ulterior, după 1—2 ani și sistemul nervos central. Extrem de rar, se pot întîlni cazuri sporadice la localizări aberante care pun probleme dificile de diagnostic, de ex. sarcoidoză gastrică, ce poate simula un proces malign, hepatită granulomatoasă, cu hepatomegalie și BSP pozitiv, uneori cu icter, hipertensiune portală, varice esofagiene și, eventual, tranziție spre ciroză, miocardită sarcoidozică, ce se traduce clinic prin tulburări de ritm, extrasistole ventriculare, bloc de ramură (36).

Forme clinice. *Sarcoidoza acută,* se prezintă sub forma unui tablou clinic sever, care se instalează în decurs de cîteva zile, cu febră (38—39°C), artralgii și în cel puțin jumătate din cazuri cu eritem nodos. Pe măsură ce endemia de tuberculoză scade, sarcoidoza acută tinde să devină cea mai frecventă cauză de eritem nodos; pe cazuistica noastră, raportul este de 3 : 1 în avantajul sarcoidozei (14). Asocierea de adenopatie hilară bilaterală cu eritem nodos și anergie tuberculinică realizează sindromul Löfgren (40) — triadă care, în versiunea inițială a lui Löfgren, include și artralgii. În cca 80% din cazuri, sarcoidoza acută regresează spontan, pînă la restituție ad integrum (după Löfgren, chiar în 92%). Regresiunea se produce în 1—3 luni; recidivele sînt rare. Se apreciază că sindromul Löfgren constituie un element de prognostic favorabil, în marea majoritate a cazurilor; uneori însă, îndeosebi atunci cînd coexistă sau îi urmează la scurt interval după apariția sa și alte determinări extratoracice, evoluția se prelungește și boala se cronicizează.

O altă variantă clinică de debut acut este sindromul Heerfordt, care se manifestă prin: sindrom febril, stare generală alterată, uveită (coroidită sau iridociclită), parotidită și leziuni ale nervului facial-pareză de facial, mai rar paralizie tardivă și de obicei reversibilă; este așa-zisa „febră uveo-parotidiană subcronică“ sau „paralizia uveo-parotidiană“. Rar ca frecvență și benign ca evoluție, sindromul Heerfordt este uneori asociat sau urmat de modificări gangliopulmonare sau extratoracice; în cazuri izolate, el se complică cu meningoencefalită, pareză sau paralizie a perechii a 8-a de nervi cranieni și pareze ale membrelor. Ceva mai frecvente sînt adenopatiile periferice și eozinofilia sanguină. Cronologic, mai întîi apare parotidita și ulterior, leziunile gangliopulmonare. Atunci cînd, pe lîngă parotide, sînt prinse și glandele lacrimale—hipertrofie, edem și infiltrația acestora — se realizează sindromul Mikulicz, care se poate întîlni uneori, atît în cadrul simptomatologiei de debut, cît și în perioada de stare a sarcoidozei.

Complexul simptomatic Mikulicz—Sjoegren, extrem de rar în sarcoidoză, constă într-o insuficiență a tuturor glandelor exocrine: keratoconjunctivită uscată, hiposecreție a glandelor salivare, uscăciunea cavității bucale, nazale și faringiene, hipo- sau anaciditate gastrică, hiposecreție exocrină pancreatică, asociate uneori cu poliartrită cronică și eczemă.

Sarcoidoza cronică apare de obicei insidios, după vîrsta de 30 de ani și evoluează de cele mai multe ori asimptomatic, așa încît se descoperă întîmplător; o bună parte din cazuri, regresînd spontan după 1—2 ani, rămîn nediagnosticate. În cazul în care apar unele simptome, ele depind de organul lezat și în ordinea frecvenței sînt: pulmonare, oculare, cutanate, hepatodigestive și destul de des, adenopatii periferice.

Examenul radiologic. Deoarece ganglionii hilari și plămînul sînt organele cele mai des lezate în cursul sarcoidozei, examenul radiologic al toracelui reprezintă unul din elementele fundamentale de diagnostic. Dealtfel, principalele repere ce stau la baza delimitării celor trei stadii de evoluție în sarcoidoză, sînt reprezentate tocmai de modificările radiologice gangliopulmonare, care pot fi considerate ca tipice; ele se succed, cel puțin în forma „genuină“ de boală, de o manieră pe care unii autori o consideră patognomonică (68) — chiar dacă nu toate elementele de diagnostic pot fi concretizate în fiecare caz de boală (fig. 172).

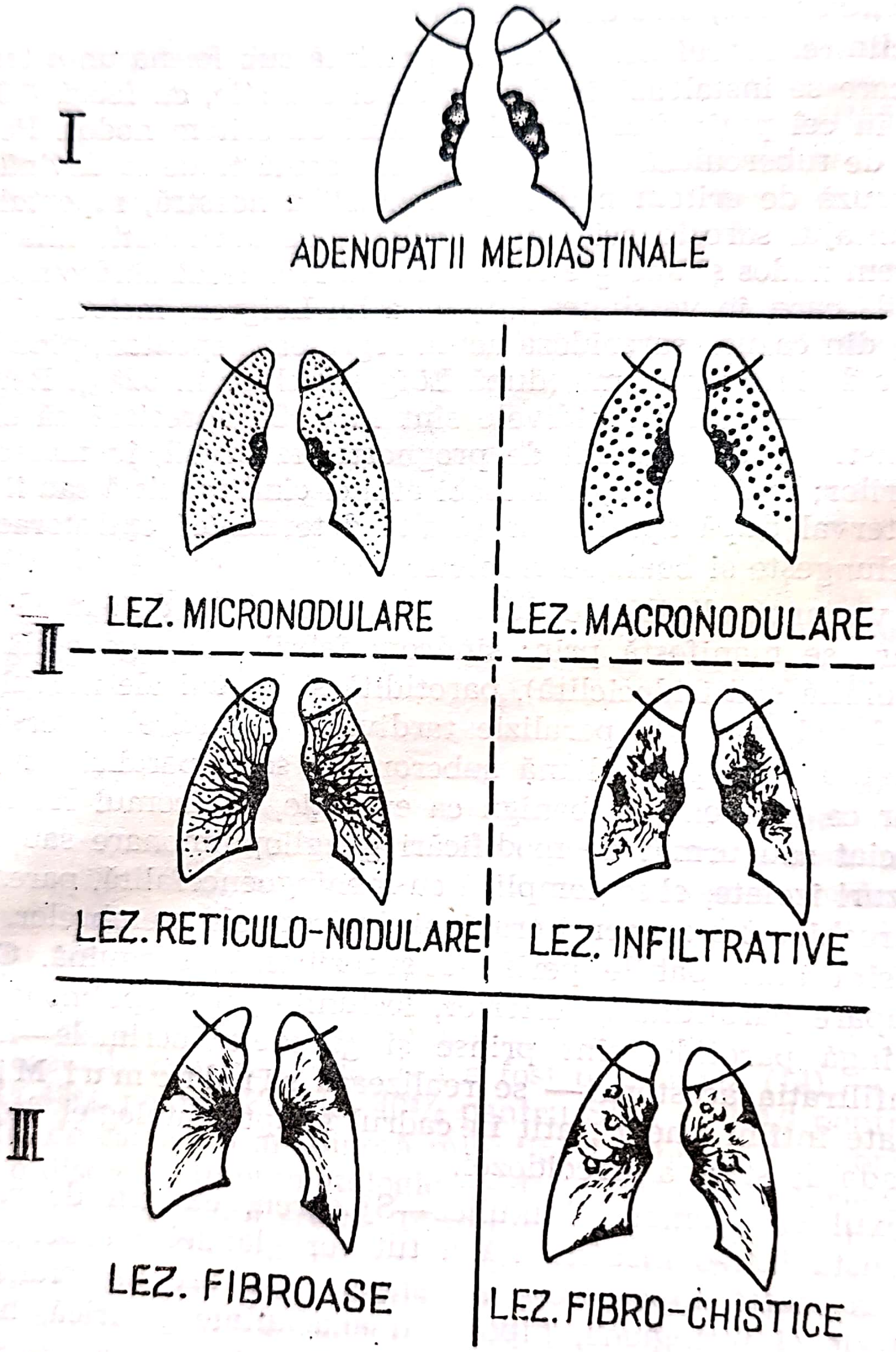

I
ADENOPATII MEDIASTINALE
LEZ. MICRONODULARE
LEZ. MACRONODULARE
II
LEZ. RETICULO-NODULARE
LEZ. INFILTRATIVE
III
LEZ. FIBROASE
LEZ. FIBRO-CHISTICE

Fig. 17.2. — Clasificarea sarcoidozei (după K. Wurm, modificată).

Stadiul I, sarcoidoza „primară“, se caracterizează prin adenopatii hilare bilaterale, simetrice, policiclice, voluminoase („Kartoffeldrüsen“) (47, 68), net conturate, fără procese inflamatorii periganglionare și fără semne de compresiune bronșică; sediul de elecție este regiunea centrohilară, a bifurcației traheale și bronhiilor primitive. În cca o treime din cazuri sînt prinși și ganglionii paratraheali; uneori apare și un abia perceptibil desen reticulonodular perihilar (fig. 173).

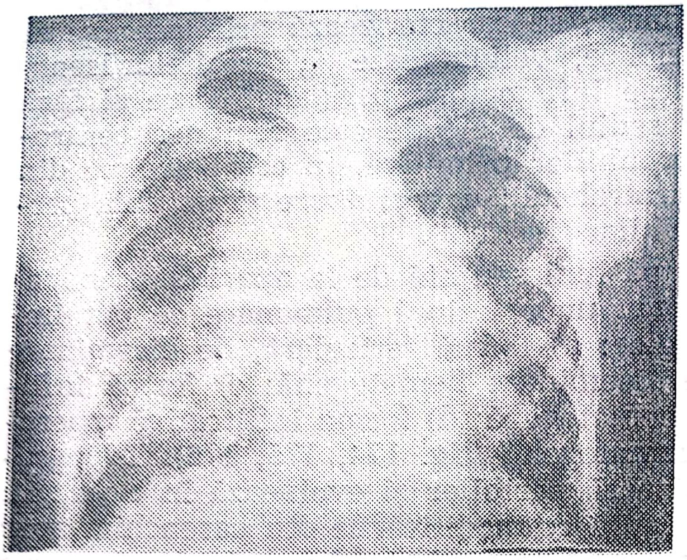
Stadiul II se instalează după luni sau ani de la apariția adenopatiei hilare și se prezintă sub forma unor leziuni pulmonare ce pot îmbrăca mai multe aspecte radiologice: a) formă reticulară, de diseminare limfogenă; b) formă miliară, de diseminare hematogenă; c) formă infiltrativă, medionodulară limfo- și hematogenă; d) forma infiltrativă macronodulară, de proveniență limfohematogenă (fig. 174, 175, 176). Topografic, leziunile pulmonare se localizează perihilar și evoluează în contratimp cu cele ganglionare: pe măsură ce modificările din parenchim apar și se extind, în aceeași măsură adenopatia scade în dimensiuni, își pierde conturul policiclic, se fibrozează și uneori se calcifică (47, 63, 68) periferic, în coroană — aspect care poate preta la confuzii cu silicoza. Unii autori vorbesc de un „antagonism“ între adenopatie și parenchim — raport pe care ei îl consideră patogomonic pentru sarcoidoză și căruia îi acordă o importanță deosebită în diagnosticul diferențial cu tumorile maligne, cu evoluție hilifugă, de la ganglionii hilari spre parenchim (69).

Stadiul III reprezintă etapa finală, de involuție fibroasă a leziunilor din stadiile anterioare — etapă dincolo de care o restitutio ad integrum nu mai este posibilă. Autorii germani scindează stadiul III în două faze succesive: IIIa în care pe lîngă leziuni fibroase, coexistă și leziuni productive, susceptibile de rezorbție parțială; IIIb: de fibroză „pură“, ireversibilă (69). Aspectul radiologic se caracterizează prin densificări masive trabeculare și zone opace, compacte, de atelectazie, ocupînd de obicei o treime medie bilateral, îndeosebi dreapta, cu sindrom de lob mediu, realizat nu atît prin compresiune bronșică, cît mai ales, prin granulomatoza endobronșică, ce îngustează treptat lumenul bronhiei lobare mijlocii (fig. 177).

Cu timpul, fibroza retractilă duce la „apicalizarea“ hililor, dislocarea și decalibrarea bronhiilor și vaselor, precum și la apariția unor clarifieri poligonale sau ovoide, ce transpar pe fondul opacifierilor „în suprafață“, realizînd aspectul de sarcoidoză fibrochistică (10). Este probabil că multe din aceste formațiuni transparente să fie în realitate expresia radiologică a unor bule emfizematoase, circumscrise de benzi opace, fibroase,

Examenul funcțional. Pe măsură ce leziunile se extind și cronicizează, parametrii funcționali sînt tot mai mult lezați, fără însă ca acest paralelism să se confirme în fiecare caz clinic și stadiu radiologic. De obicei se constată un sindrom de restricție și tulburări de ventilație/perfuzie; capacitatea de difuziune și complianța sînt adesea reduse. Testul cel mai sensibil pare a fi reducerea capacității de difuziune a CO (DLCO), uneori alterat chiar și în stadiul I (în cca 20%) — stasiu în care, de obicei, complianța, volumele și debitele sînt cvasinormale (17, 22, 38, 50, 63).

În stadiul II, dereglările funcționale cresc ca frecvență (pînă la 50% din cazuri) și intensitate; același DLCO apare semnificativ redus — atît



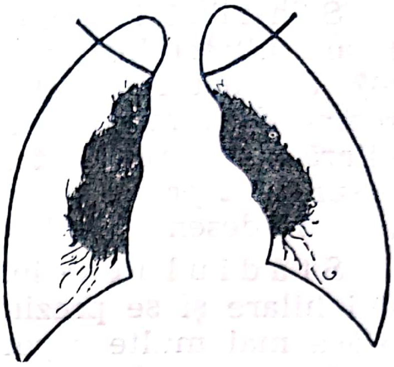
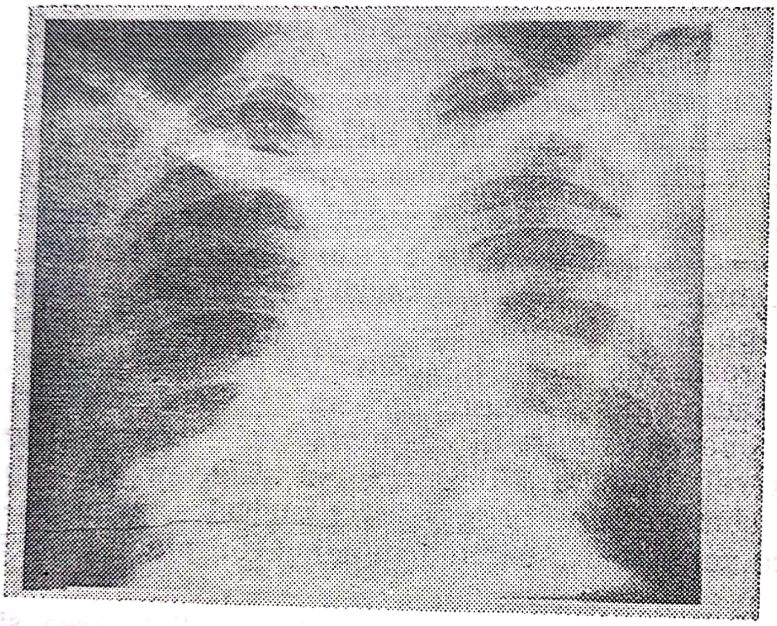


Fig. 17.3. — Adenopatii mediastinale (radiografie și schiță).



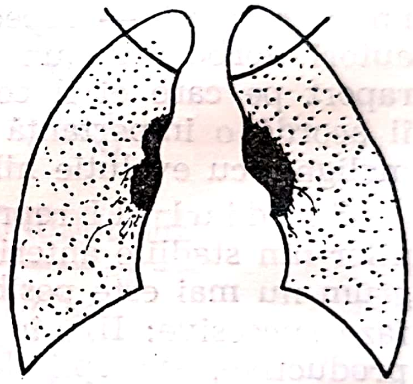
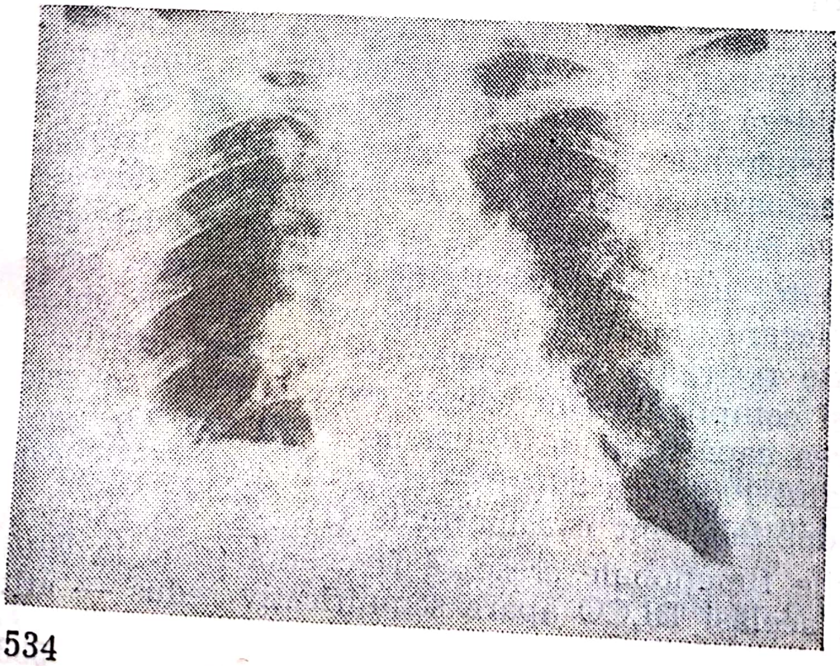


Fig. 17.4. — Leziunii micronodulare (radiografie și schiță).



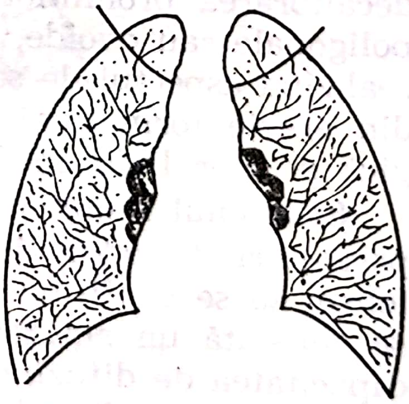


Fig. 17.5. — Leziuni reticulo-nodulare (radiografie și schiță).

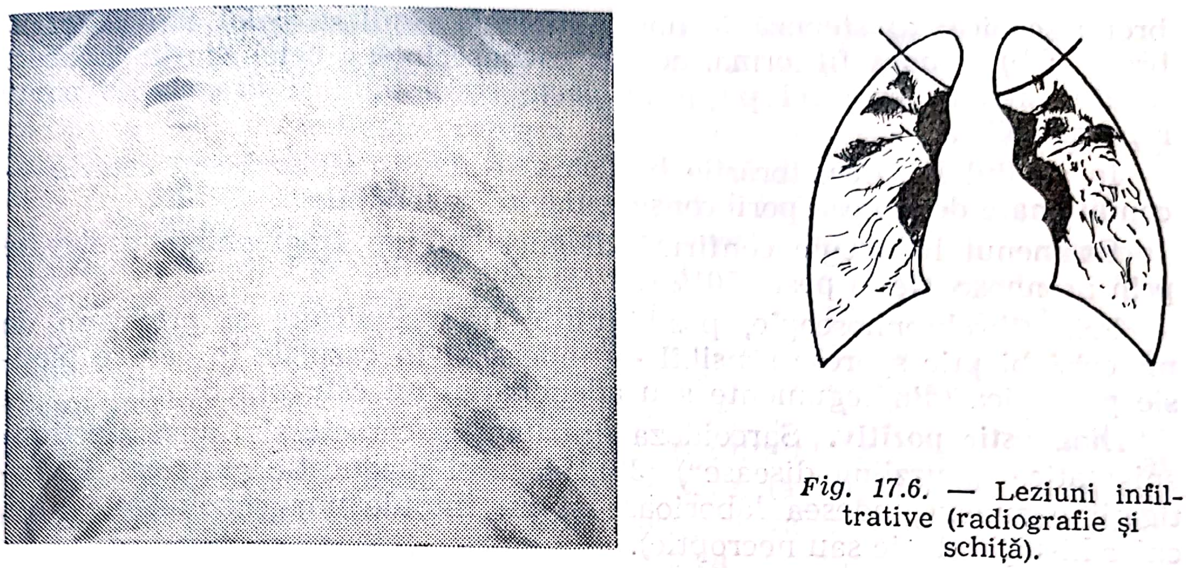


Fig. 17.6. — Leziuni infiltrative (radiografie și schiță).

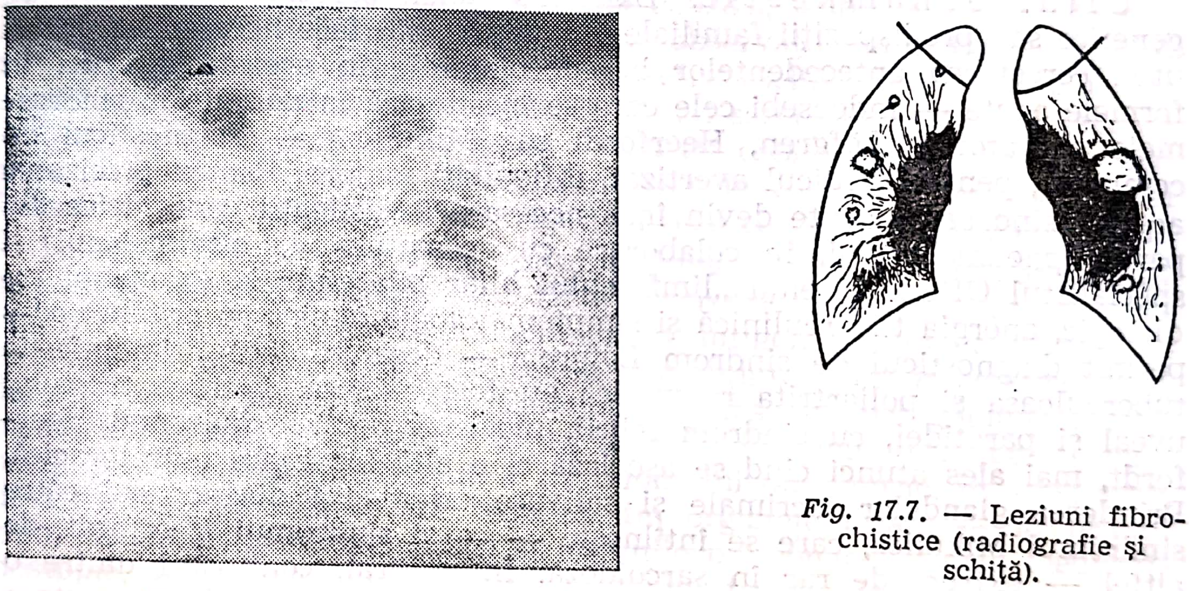


Fig. 17.7. — Leziuni fibrochistice (radiografie și schiță).

factorul de membrană, cît și volumul capilar — debitele sînt mai rar afectate; în schimb, restricția și reducerea complianței se accentuează.

În stadiul III, în care tulburările funcționale sînt constante, majoritatea parametrilor se alterează: sindromul de restricție, capacitatea de difuziune, complianța, desaturarea, îndeosebi în efort, ca și rezistența pulmonară totală, vizibil crescută (63).

Scintigrafia pulmonară pune în evidență lacune de fixare, respectiv defecte de perfuzie și poate constitui uneori un indicator util al perturbărilor funcționale.

Examenul bronhoscopic. Deși sarcoidoza nu dă veritabile compresiuni bronșice în stadiul I, examenul endoscopic poate pune în evidență anumite alterațiuni macroscopice: formațiuni granulomatoase, mici zone hiperemice, plăci gălbui-roșietice (29, 47, 68). Pentru a fi însă concludente, aceste modificări, deși evocatoare, trebuiesc confirmate histologic.

În stadiile avansate, de leziuni cicatricale ale peretelui bronșic, se poate ajunge la bronhostenoză. Huzly distinge două tipuri de modificări bronhoscopice: a) stenoză infundibuliformă, similară celei din cancerul bronşic; b) stenoză filiformă, adesea o consecinţă a celei dintîi; în acest stadiu, stenoza este cel puţin în parte reversibilă şi bronşia se poate repermeabiliza.

În stadiul III, decalibrările bronşice — de tip stenoză sau ectazie — condiţionate de fibroza peribronşică, devin ireversibile.

Examenul histologic confirmă diagnosticul pe fragmentele prelevate prin bronhoscopie în peste 50% din cazuri.

Prin fibrobronhoscopie, posibilităţile de vizualizare şi prelevare de material bioptic sporesc sensibil — îndeosebi în cazurile în care o biopsie periferică (din tegumente sau adenopatie) nu este practicabilă.

Diagnostic pozitiv. Sarcoidoza întruneşte caracterele unei afecţiuni enigmatice („puzzling disease“) (39), al cărei diagnostic comportă investigaţii complexe, adesea laborioase şi nu întotdeauna concludente (nici chiar histopatologic sau necroptic).

Clinicoanamnestic. Existenţa unei oarecari susceptibilităţi genetice sau predispoziţii familiale (25, 26, 39, 53) face necesară şi uneori utilă cercetarea antecedentelor heredocolaterale în această direcţie. În formele acute — îndeosebi cele care se încadrează într-unul din sindroamele evocatoare (Löfgren, Heerfordt saz Mikulicz) — diagnosticul nu comportă, pentru medicul avertizat, dificultăţi majore. Pentru precizarea acestor sindroame acute devin însă necesare investigaţii concentrice din partea pneumologului, în colaborare cu dermatologul, oftalmologul şi specialistul ORL. Prezenţa „limfomului hilar bilateral“ la examenul radiologic, anergia tuberculinică şi simptomatologia clinică cu eritem nodos permit diagnosticul de sindrom Löfgren — desigur, dacă primoinfecţia tuberculoasă şi poliartrita reumatică au fost excluse. Lezarea tractului uveal şi parotidei, cu sindrom febril, pledează pentru sindromul Heerfordt, mai ales atunci cînd se asociază şi o altă localizare extratoracică. Prinderea glandelor lacrimale şi salivare orientează diagnosticul către sindromul Mikulicz, care se întîlneşte — ca şi sindromul Heerfordt, de altfel — extrem de rar în sarcoidoză. În general, contrastul dintre o adenopatie mediastino-hilară bilaterală, simetrică şi masivă, cu o stare generală bună sugerează diagnosticul de sarcoidoză; o IDR negativă constituie un argument în plus, însă este inconstantă.

În general, pe o cazuistică neselecţionată, simptomatologia clinică lipseşte în cca 50% din cazuri — mai ales în stadiul I, mai rar în stadiul II şi numai în cca 10% din stadiul al III-lea. O simptomatologie pulmonară comună se întîlneşte cam în 1/3 din cazuri, mai rar în stadiul incipient, în cca 1/2 din cazurile în stadiul II şi în 3/4 din cazurile ajunse în stadiul al III-lea. Simptomele generale sînt rare — cca 10% din cazuri, cu oarecare predominanţă în stadiile II şi III. Numai la cca 7—8% din bolnavii noştri — internaţi într-o clinică cu profil de pneumologie — pe primul plan se situează o simptomatologie extrapulmonară, cu localizări şi de gravitate variabile: cutanată, ganglionară periferică, osteoarticulară, oculară, parotidiană, nervoasă şi hepato-splenică (12, 13).

Indiferent de stadiu, *examenul radiologic* al toracelui reprezintă — atît în formele acute, şi îndeosebi în cele cronice de sarcoidoză — unul din momentele importante în formularea diagnosticului prezumptiv.

Precizarea diagnosticului se face prin *examenul histologic* al prelevatului bioptic sau prin *testul Kveim* pozitiv — sau, dacă este posibil, prin ambele — în concordanță cu aspectul radiologic. Testul Kveim constă într-o IDR cu antigen preparat din țesut sarcoidozic — splină sau ganglioni — sub forma unei suspensii omogenizate, din care se injectează 0,15 ml pe fața anterioară a antebrațului. În cazurile pozitive, după cca 6 săptămîni, apare o papulă care, biopsiată, prezintă la examenul histologic, structura granulomului sarcoidozic, identică celui spontan. Testul este expresia unei hipersensibilități întîrziate (tip IV Gell-Coombs), cu intensitate maximă după 6—8 săptămîni; papula poate persista mai multe luni. Specificitatea, sensibilitatea și stabilirea reacției cu antigen Kveim sînt destul de diferit apreciate. Recent, pe o statistică cumulativă (peste 6 000 de testări — Cardiff, 1978), rezultatele pozitive s-au cifrat la 65%, în sarcoidoza acută; cele fals-pozitive, la 1%. La un chestionar adresat specialiștilor din 46 de clinici, asupra valorii și utilității testului, s-a apreciat în 60% ca util, iar în rest ca „ocazional" util (7, 11, 14, 16, 19, 20, 39, 46, 62). După experiența noastră, testul se dovedește extrem de valoros; pe o cazuistică de 79 de observații, unul dintre noi (14) a înregistrat 62 de cazuri pozitive, respectiv 78,4%. Reacția Kveim are cu atît mai multe șanse să fie pozitivă, cu cît sarcoidoza este mai recentă — deci în forme „active" de boală — cu cît creșterea de IgM este mai marcată și cu cît reacția la tuberculină este mai aproape de zero; în formele cronice, reacția poate fi negativă, ceea ce nu infirmă diagnosticul.

Pentru a reduce intervalul, destul de lung, dintre administrarea antigenului și apariția papulei, s-au făcut încercări de reproducere a reacției, prin inhibiția migrării limfocitelor cu antigen Kveim in vitro — cu rezultate care concordă de obicei cu cele obținute prin injectarea intradermică a antigenului (16, 46). Caracteristic, însă nu patognomonic, examenul histopatologic constituie totuși unul din elementele majore de diagnostic prin punerea în evidență a granulomului sarcoidozic. În acest scop, devine necesară o prelevare bioptică din organele lezate — în primul rînd, ganglionii mediastinohilari și leziunile pulmonare — prin mediastinoscopie, hiloscopie sau toracotomie exploratoare. Urmează, în ordinea regresivă a șanselor de confirmare a diagnosticului, ganglionii prescalenici, prin biopsie supraclaviculară Daniels, biopsia ganglionilor periferici, biopsia mucoasei bronșice — apoi, biopsia musculo-cutanată, puncția-biopsie hepatică, rareori renală, amigdaliană etc. Experiența clinicii noastre demonstrează randamentul superior al mediastinoscopiei, care dă rezultate pozitive în absoluta majoritate a cazurilor, atent selecționate pe criterii clinice-radiologice și biologice; apoi, a biopsiilor prescalenice, latero-cervicale, axilare, cutaneo-mucoase; urmează puncția-biopsie hepatică, biopsia bronșică, amigdaliană și pe ultimul loc, ca randament, puncția-biopsie transtraheobronșică (15).

Testele imunitare, avînd ca scop să pună în evidență o componentă imunocelulară deprimată — prin IDR la tuberculină, în primul rînd, apoi prin TTL, MIF, RA și RT — pot constitui elemente utile în precizarea diagnosticului de sarcoidoză, cu toate că ele nu sînt nici specifice, nici de o interpretare univocă. Există sarcoidoze (peste 1/5 din cazuri) cu IDR pozitivă la tuberculină, după cum există și cazuri sporadice de tuberculoze active pulmonare cu IDR la tuberculină negativă (3—5%) (42, 51).

Încă și mai puțin concludente sînt testele imunoumorale: hiperproteinemia, hipoalbuminemia, hiperglobulinemia, ca și valorile de IgM, IgG și IgA; la fel, testul rozetelor EAC. În schimb, din punct de vedere practic, o valoare cu mult mai mare decît se crede în genere, pare a avea limfopenia absolută — prin reducerea limfocitelor timo-dependente în sîngele periferic — limfopenie care tinde să se normalizeze paralel cu regresiunea radiologică a adenopatiei hilare (6, 33, 45, 46, 52).

Alte examinări de laborator, cu caracter orientativ, sînt: absența constantă a BK din spută, hipercalcemia, hipercalciuria și hipofosforemia — hiperalcemia exprimînd, îndeosebi, gradul de activitate al leziunilor (22).

În ultimul timp se insistă și asupra examinării lichidului de lavaj bronhoalveolar — atît sub aspect citologic, ca număr de limfocite, superior celui din sîngele periferic (37) — cît și în ceea ce privește IgA, de obicei crescută (7). O pondere tot mai mare capătă în ultimul timp, ca element de diagnostic, dozarea angiotensinconvertazei (ACE), enzimă care intervine în reglarea sistemului renină-angiotensină. Nu numai în precizarea diagnosticului, dar și în aprecierea gradului de activitate a leziunilor, precum și în apariția recidivelor, deci în formularea prognosticului, ACE se consideră a fi unul din testele cele mai fidele. Îndeosebi atunci cînd se asociază cu valori crescute ale lizozimului, creșterea nivelului seric al ACE capătă o semnificație atît de probantă, încît Siltzbach și colab. apreciază că, la valori normale ale celor două enzime, diagnosticul de sarcoidoză se poate exclude; iar cercetătorii japonezi găsesc o destul de constantă corelație între ACE și tabloul clinicoradiologic al sarcoidozei (7, 54).

În sfîrșit, un element util de diagnostic este reprezentat de localizările extrapulmonare, a căror coexistență face să crească cu atît mai mult șansele unui diagnostic exact, cu cît sînt mai numeroase: la 3 determinări extratoracice, plus cea mediastinopulmonară, diagnosticul se poate formula chiar și fără o confirmare histopatologică (1, 12, 13, 49, 63).

Diagnostic diferențial. În stadiul de adenopatie mediastinohilară, diagnosticul diferențial al sarcoidozei trebuie făcut în primul rînd cu tuberculoza de primoinfecție — nu atît la copil, la care sarcoidoza este rară — cît la adolescent și tînărul adult. Spre deosebire de sarcoidoză, în care adenopatiile sînt bilaterale, simetrice și masive, fără procese inflamatorii periganglionare și fără compresiune bronșică, în tuberculoză adenopatia este cel mai adesea unilaterală, adeseori cu leziuni bronșice și parenchimatoase asociate, IDR la tuberculină pozitivă și uneori BK este prezent în aspiratul bronșic (41). Unele dificultăți de interpretare se ivesc în acele cazuri de sarcoidoză cu IDR pozitivă, în care, aspectul histopatologic, altfel evocator, prezintă mici zone de necroză granulară — ceea ce nu infirmă diagnosticul de granulomatoză benignă.

A doua mare categorie de entități care pun probleme de diagnostic este reprezentată de adenopatiile maligne mediastinohilare sau limfoame maligne, în primul rînd, limfogranulomul Hodgkin — cu adenopatii adesea bilaterale, masive, compacte — rareori însă absolut simetrice — cu creștere rapidă și evoluție severă, febră ondulantă sau intermitentă, uneori cu sindrom mediastinal de compresiune de tip cav superior și progresiune apico-caudală a adenopatiilor care descind spre ganglionii abdominali; în plus, sînt adesea prezente dureri toracice, mai des retrosternale, tuse, prurit, leucocitoză cu limfopenie şi histologic, celule Paltauf-Sternberg. În aproximativ jumătate din cazurile de Hodgkin, coexistă şi leziuni pulmonare care pot simula fie tuberculoza, fie sarcoidoza.

Urmează, din aceeaşi categorie a limfoamelor maligne, însă mai rare ca frecvenţă, limfo- şi reticulosarcomul, cu adenopatii compacte, uneori bilaterale, situate în mediastinul mijlociu, dar putîndu-se extinde atît în sens vertical, cît şi orizontal; evoluţia este rapidă cu sindrom de compresiune mediastinală şi leziuni pulmonare asociate.

Cancerul bronhopulmonar poate duce uneori la apariţia de metastaze ganglionare mediastinale care radiologic ar putea spune probleme de diagnostic, ca şi carcinoamele extratoracice, cu punct de plecare în pancreas, stomac, prostată sau seminom. Intră de asemenea în discuţie leucemia — în primul rînd limfoidă şi mai puţin cea mieloidă — care se poate manifesta radiologic sub formă de leziuni gangliopulmonare, respectiv adenopatii mediastino-hilare şi infiltrate leucemice.

O întreagă serie de afecţiuni benigne: inflamatorii, virotice, micotice sau profesionale — se pot însoţi de adenopatii mediastinale şi determinări pulmonare; adenopatiile sînt de dimensiuni şi consistenţă reduse şi regresează de obicei odată cu — sau la scurt interval după — leziunile pulmonare. O menţiune aparte merită adenopatia din silicoză, care se poate calcifica şi ea — ca şi cea din sarcoidoză; pe cînd însă cea din silicoză realizează aspectul în coji de ouă, cea din sarcoidoză se calcifică periferic în coroană.

În stadiul de leziuni pulmonare, vor trebui trecute în revistă mai întîi acele forme de tuberculoză postprimară, care se complică cu determinări în parenchim: adenopatia cu diseminări limfogene perihilare; complexul primar sectorial cu leziuni bronhoalveolare — aproape întodeauna unilaterale; granulia atipică sau granulia rece, tuberculoza zisă hilară şi formele de interval cu opacifieri nodulare şi liniare, iradiind din hil. Bilateralitatea şi simetria leziunilor, anergia tuberculinică, starea generală bună — pledează pentru sarcoidoză; reacţia pozitivă la tuberculină, eventual baciloscopia şi testul Kveim sau/şi examenul histologic tranşează diagnosticul.

Mai pot realiza aspecte radiologice similare colagenozele (poliartrita reumatică, lupusul eritematos, sclerodermia, periarterita nodoasă, granulomatoza Wegener), cu determinări pulmonare, însă fără adenopatii mediastinale; de asemenea, micozele pulmonare cu leziuni nodulare în parenchim; unele alveolite alergice extrinseci (plămînul de fermier, boala crescătorilor de păsări, bagassoza etc.); apoi, plămînul de stază, hemosidereza, limfangita carcinomatoasă — toate, afecţiuni care, exceptînd tabloul radiologic, se prezintă într-un cadru clinic şi paraclinic destul de uşor de deosebit de granulomatoza benignă sarcoidozică, adesea asimptomatică. În stadiul de fibroză, sarcoidoză sechelară sau fibrochistică, diagnosticul diferenţial se face mai întîi cu fibroza tuberculoasă; cu diverse pneumoconioze; fibroza pulmonară progresivă Hamman-Rich, pneumonia descuamativă Liebow, proteinoza alveolară, histiocitoza x pulmonară — afecţiuni în care — îndeosebi cele din ultima grupă — diagnosticul se va preciza mai puțin pe criterii clinico-funcționale și mai ales pe baza examenului histopatologic.

Evoluție și prognostic. Afecțiunea în genere benignă, cu o evoluție spontan favorabilă într-o mare proporție de cazuri, sarcoidoza rămîne totuși o entitate cu prognostic adesea imprevizibil. Nu dispunem nici azi de elemente care să asigure întotdeauna un diagnostic de certitudine și un prognostic exact, iar indicațiile terapeutice se fac fără a avea de fiecare dată siguranța că evoluția, în absența tratamentului, ar fi fost mai puțin favorabilă. Tocmai de aceea, fiecare caz de sarcoidoză trebuie să constituiască obiectul unor investigații cît mai complete, pentru a nu rata momentul instituirii unei corticoterapii necesare — dar și pentru a evita tratamentele abuzive sau inutile. Formele acute au reputația de a fi cele mai benigne. Adenopatia hilară, cu sau fără eritem nodos, se resoarbe spontan în cca 80% din cazuri în primul an și încă în 10% în cel de-al doilea; regresiunea și resorbția radiologică se produc într-un interval mediu de cca 8 luni (17), oscilînd între 3—18 luni; este așa-zisa formă „precoce abortivă“ (63). Sînt îndeosebi susceptibile de evoluție spontan favorabilă formele mediastinohilare ce apar la femeile tinere, cu eritem nodos și IDR la tuberculină pozitivă, cu o limfopenie nu prea pronunțată și în scurtă vreme reversibilă (52). Au de asemenea o bună semnificație prognostică: regresiunea adenopatiei hilare, dispariția simptomatologiei clinicofuncționale, revenirea la normal a testelor paraclinice și îndeosebi a angiotensinconvertazei. Există însă și forme mediastinopulmonare extensive, în care, la scurt timp după adenopatie, apar și leziuni infiltrative în parenchim persistente — forme în care resorbția și vindecarea spontană deși parțiale, sînt mai rare, dintre acestea, cca 10% se cronicizează. În general, cu cît vîrsta bolnavului este mai avansată, cu atît șansele de cronicizare sînt mai mari.

Tot în acest stadiu au fost descrise și forme „fixate“, în care adenopatia nici nu regresează, nici nu se extinde, ci persistă indefinit, putînd duce la apariția de calcifieri periferice „în coroană“ (63).

În stadiul al II-lea, resorbția spontană se produce în cca 60% din cazuri (17). Eficiența corticoterapiei asupra leziunilor pulmonare din acest stadiu este atît de promptă și marcată, încît poate constitui și un argument de confirmare a diagnosticului (69). O bună parte însă din aceste forme netratate se cronicizează; ele sînt bine tolerate ani și decenii (10—20 ani) pentru ca apoi să ducă la fibroză pulmonară ireversibilă; tratate spontan, ele se resorb în cca 80% din cazuri.

În stadiul al III-lea ajung cca 10% din bolnavii cu leziuni pulmonare; tendința de cronicizare este mai frecventă la bărbații mai vîrstnici, cu forme extensive și probe de laborator alterate. Aspectul radiologic al leziunilor pulmonare este de fibroză densă, eventual sclerochistică, cu dispnee, cianoză de efort și alterarea parametrilor funcționli, cu evoluție lentă către insuficiență respiratorie cronică, cord pulmonar și exitus (2—10%).

În ciuda deficitului imunitar, complicațiile din sarcoidoză sînt destul de rare și ele apar mai ales în formele cronice, cu precădere în cele insuficient tratate cu corticoizi. Bronhopneumopatiile microbiene sau virale sînt relativ rare, ca și tuberculoza pulmonară; în formele sclerochistice, se pot produce uneori suprainfecţii cu fungi, îndeosebi Aspergillus fumigatus.

Prognosticul este în general bun la bolnavii tineri, cu o durată a evoluţiei bolii relativ redusă — sub doi ani — şi fără localizări extrapulmonare (60).

Tratament. Etiologia sarcoidozei fiind necunoscută, terapia sa nu poate fi etiotropă, ci doar nespecifică, se recurge în acest scop la corticoterapie. Într-adevăr, atîta timp cît n-a suferit tranziţia în stadiul de fibroză ireversibilă, granulomul sarcoidozic se poate resorbi sub tratamentul cortizonic şi astfel se poate influenţa evoluţia bolii. În acelaşi timp însă, trebuie să se ţină seama de faptul că leziunile sarcoidozice se pot resorbi şi spontan şi că, statistic, numai o proporţie de 30—60% dintre bolnavi necesită un tratament sistematic. Întrucît însă evoluţia bolii într-un anumit caz clinic este imprevizibilă, clinicianul terapeut se află în faţa dilemei — fie de a trata inutil, fie de a rata momentul instituirii unei terapii necesare. În principiu, conduita terapeutică se orientează după: localizare, extinderea anatomoradiologică a leziunilor la depistare şi gradul de activitate al acestor leziuni, respectiv tendinţa lor evolutivă. Aprecierea acestei tendinţe nu se poate face însă temeinic pe baza unei singure examinări, sau după o perioadă scurtă de observaţie — motiv pentru care, numeroşi autori, de acord cu Comitetul de terapie al Conferinţei internaţionale de sarcoidoză, recomandă înainte de tratament, o expectativă de 3—6—12 luni — desigur, atît timp cît nu apar determinări extrapulmonare şi leziunile nu se extind (7).

Alţi autori, pornind de la premiza că regresiunea leziunilor sub cortison este mai promptă şi mai marcată şi că evoluţia, în absenţa tratamentului, este incertă, recomandă corticoterapia încă de la depistare, chiar şi în cazurile asimptomatice.

Întrucît însă o corticoterapie îndelungată, uneori de ani, nu este inofensivă, considerăm că precizarea cîtorva criterii de ierarhizare a indicaţiilor terapeutice este absolut necesară. În consecinţă, vor fi tratate cu prioritate, localizările de la nivelul organelor vitale: sistem nervos central, miocard, rinichi, tract uveal — ca şi leziunile mutilante ale feţei — îndeosebi atunci cînd aceste localizări apar în cadrul unor determinări multiple, sistematice. Se recomandă de asemenea a fi tratate formele gangliopulmonare activ-evolutive, îndeosebi cele cu leziuni parenchimatoase extinse şi teste funcţionale respiratorii deteriorate, mai ales atunci cînd se asociază cu determinări extratoracice; acestea sînt forme cu un prognostic mai sever şi cu o mai frecventă tendinţă la cronicizare.

Indicii auxiliari, utili în aprecierea activităţii lezionale şi deci a indicaţiei terapeutice, sînt hipercalcemia şi hipercalciuria persistente, care pot duce la insuficienţa renală sau nefrocalcinoză, splenomegalia, valori net şi constant crescute ale angiotensinconvertazei (27); teste imunocelulare mult reduse, asociate cu o limfopenie marcată şi staţionară; prezenţa unor fragmente de necroză, chiar şi limitată, la examenul histopatologic. O indicaţie relativă de tratament o constituie sarcoidozele acute care regresează şi spontan, dar care produc uneori tulburări subiective atît de accentuate încît fac necesară o corticoterapie imediată; de asemenea, leziunile asimptomatice însă fixe, care în decurs de cca 6 luni nu manifestă nici o tendinţă de regresiune; apoi corticoterapia post-partum, deoarece, deseori, în cursul gravidității, sarcoidoza se ameliorează, probabil datorită corticolemiei crescute; de aceea, spre a evita o reactivare a leziunilor, unii autori recomandă, oarecum profilactic, administrarea de cortizon la lăuze (22).

Nu sînt indicate pentru corticoterapie formele ganglionare sau pulmonare limitate, cu o marcată tendință la regresiune spontană și nici reacțiile sarcoide circumscrise.

În aplicarea corticoterapiei s-au recomandat — în ceea ce privește posologia, calea și ritmul de administrare, precum și durata tratamentului — diverse scheme terapeutice. În genere, se preferă administrarea perorală zilnică, de aproximativ 40 mg Prednison, doză care se reduce progresiv, pe măsură ce simptomologia clinicoradiologică se atenuează și testele de laborator se normalizează. În formele acute, cu tulburări funcționale severe, doza inițială poate crește pînă la 50—60 mg, pentru a scădea apoi la intervale variabile (3—5 zile), cu cîte 5 mg. Paralel cu ameliorarea clinică și regresiunea radiologică, doza de întreținere poate fi redusă pînă la 20—10 mg Prednison și continuată 6—12 luni, pînă la 2 ani — în cazuri rare pînă la 3 ani sau chiar 4—6 ani (7). În formele cronice, se începe cu cca 30—40 mg Prednison zilnic, doză care se reduce treptat cu cîte 5 mg, pînă la cantitatea minimă necesară, în raport cu evoluția. Tratamentul trebuie continuat cel puțin 6 luni; se consideră că un tratament de numai 3 luni nu rezolvă practic nimic, chiar dacă rezultatele inițiale par promițătoare. De obicei, eficiența tratamentului cortisonic este cu atît mai rapidă și marcată, cu cît leziunile sînt mai recente, mai puțin fibrozate și deloc destructive. Din păcate însă, nu întotdeauna rezultatele sînt pe măsura așteptărilor și uneori, chiar sub o corticoterapie prelungită, leziunile pot rămîne staționare, sau se extind; după cum sînt și cazuri în care, după sistarea corticoterapiei, leziuni pînă atunci „fixe“ regresează prompt, pentru totdeauna.

Rezultate bune s-au obținut și după administrarea parenterală de triamcinolon (Volon A sau Kenalog 40), la interval de 3—4 săptămîni, cîte 40 mg sau de ACTH retard 50 u.i. zilnic, asociat sau nu cu Prednison. În cazurile în care corticoterapia este, din diferite motive, contraindicată, au mai fost utilizate: antimalarice de sinteză (Clorochin) cu rezultate relativ bune în leziunile cutaneo-mucoase; derivați antiinflamatori nesteroidieni ca butazolidina (Fenilbutazona), imunodepresive de tip azathioprină (Imuran) sau chiar ciclofosfamida (Endoxan) — toate, cu rezultate inferioare cortisonului. Administrarea de tuberculostatice nu se consideră necesară decît în cazurile de asociere a sarcoidozei cu tuberculoză (activă sau inactivă), eventual, atunci cînd bolnavul de sarcoidoză este expus și contaminării cu bK; unii autori recomandă profilaxia cu tuberculostatice bolnavilor de sarcoidoză cu alergie tuberculinică (64).

Recuperarea bolnavilor de sarcoidoză se realizează într-o proporție de 80—90% din cazuri. Exceptînd formele acute de boală, cu simptomatologie clinicofuncțională marcată, de asemenea cele cu leziuni pulmonare extinse și dereglări funcționale importante sau cu alterarea stării generale, cura de repaus nu este indicată. Formele obișnuite, cronice, cu capacitatea de efort păstrată, nu necesită decît control periodic; bolnavii își pot continua tratamentul cortizonic, ambulatoriu.

18.

PNEUMOPATIILE INTERSTIȚIALE FIBROZANTE

Definiție. Pneumopatiile interstițiale fibrozante (PIF) constituie un grup heterogen de stări morbide care au drept trăsături comune afectarea difuză a interstițiului pulmonar și tendința la fibroză parietoalveolară. Pe plan funcțional aceste afecțiuni determină restricția volumelor pulmonare, rigiditatea texturii conjunctive a plămînului și alterarea transferului alveolocapilar al gazelor, tulburări conducînd frecvent la insuficiență pulmonară ireversibilă sau letală.

Terminologia și cadrul nosologic sînt, în domeniul bolilor difuze ale interstițiului pulmonar, încă imprecis definite. Limitele mijloacelor de investigație au polarizat inițial atenția asupra componentei fibroase difuze care caracterizează tabloul anatomic al acestui grup de pneumopatii, astfel încît termenul de „fibroză interstițială difuză a plămînilor“, propus în 1944 de Hamman și Rich (20) și păstrat numai pentru varianta rapid evolutivă a fibrozelor idiopatice (sindromul Hamman-Rich), a fost aplicat, prin extensie, tuturor PIF împreună cu numeroase alte denumiri sinonime sau derivate, ca „fibroză pulmonară extensivă“, „ciroză pulmonară difuză“, „fibroză pulmonară subacută“, „scleroză pulmonară elastozică primitivă“, „leiomiomatoză pulmonară“, „angioză difuză interstițială“ ș.a. (5). Ulterior, progresul cercetărilor experimentale și studiul biopsiilor pulmonare au arătat că fibroza difuză reprezintă doar studiul final al unei modalități particulare de răspuns al parenchimului pulmonar la o gamă largă și variată de injurii toxice, infecțioase, imunologice ș.a., propunîndu-se termeni mai puțin restrictivi, cu accent pe etapele precursoare fibrozei ca: „alveolite fibrozante“ (36), „pneumonii cronice interstițiale“ (26), „pneumonite cronice interstițiale“ (19), „pneumopatii interstițiale“ (22) ș.a.

Denumirea de „pneumopatie interstițială fibrozantă“ ca și termenii alternativi mai sus menționați caracterizează un sindrom cu o individualitate relativ bine conturată pe plan radioclinic și morfofuncțional. În același timp el reprezintă o etichetă generică acoperind o mare diversitate de origini și mecanisme și asociind entități foarte disparate, fapt care reflectează insuficiența cunoștințelor actuale asupra fiziopatologiei și etiopatogeniei bolilor interstițiale pulmonare. Neînsoțit de specificații etiopatogenice, diagnosticul de PIF trebuie conceput în consecință drept o formulă de necesitate a cărei înlocuire cu o terminologie mai diferențiată și mai explicită este de așteptat de la progresul cercetărilor experimentale și clinice.

Epidemiologie. Considerate mult timp drept rarități, PIF au devenit mai frecvente după 1950, parte datorită ameliorării diagnosticului, parte creșterii reale a incidenței lor. Între 1950 și 1962 au fost publicate 100 cazuri de PIF criptogenetice (28), iar mai recent au apărut studii pe zeci sau chiar sute de cazuri (39). Evaluări epidemiologice nu există pînă în prezent datorită, în primul rînd, impreciziei conceptului de PIF, dar se admite că prin comparație cu afecțiuni ca bronșita cronică sau cancerul pulmonar, ponderea PIF în incidența și prevalența bolilor pulmonare cronice este relativ redusă.

Etiologie și clasificare. Sub aspect etiologic PIF pot fi împărțite în două mari categorii: PIF de cauză cunoscută și PIF criptogenice, primitive sau idiopatice.

PIF de cauză cunoscută (tabelul I) au ca principale etiologii infecțiile respiratorii virale, inhalarea de gaze și vapori toxici, ingerarea de substanțe toxice, administrarea prelungită a anumitor medicamente, expunerea la radiații ionizante și inhalarea de pulberi anorganice sau particule organice.

Al doilea grup, cel al PIF de cauză necunoscută, poate fi subîmpărțit în: a) PIF reprezentînd manifestări locale ale unei boli generale sau de sistem (tabelul II) și b) PIF izolate (autonome) ale plămînului. Din prima categorie fac parte fibrozele pulmonare întîlnite în colagenoze, sarcoidoză, histiocitoză X ș.a., boli, la rîndul lor, cu etiopatogenie necunoscută sau ipotetică.

A doua categorie cuprinde grupul PIF *idiopatice* sau *criptogenice* a căror clasificare este încă controversată (tabelul III).

În Anglia, termenul de „alveolită fibrozantă criptogenică" introdus de Scadding (36) indică afectarea *mixtă*, interstițială și alveolară a plămînului. În S.U.A. Liebow și col (25), încercînd să definească morfologic tabloul PIF au descris patru variante de „pneumonii interstițiale cronice". Autorii citați disting o variantă „comună" a pneumoniei interstițiale afectînd dominant interstițiul alveolar și o variantă caracterizată prin intensitatea modificărilor intraalveolare (pneumonia descuamativă). La acestea se adaugă, ca varietăți mai rar întîlnite pneumonia interstițială limfoidă și cea gigantocelulară. Mai recent a fost descrisă și o formă limfoplasmocitară (39). Pentru a adapta clasificarea britanică la terminologia americană, Scadding și Hinson (35) disting un tip descuamativ și un tip mural al alveolitei fibrozante. Autorii citați subliniază însă că în PIF histologia caracteristică are o distribuție neuniformă, majoritatea cazurilor prezentînd leziuni de tip mixt care asociază în proporții variate descuamația intraalveolară cu vibroza murală și formulează rezerve asupra asocierii termenilor contradictorii „interstițial" (mural) și „descuamativ" (alveolar) (21).

În ultimii ani unii autori au criticat transformarea PIF într-un ansamblu excesiv de larg care include în mod nejustificat unele entități morbide cu profil bine definit, distinct de al PIF pe plan etiologic și/sau histologic, ca silicoza, sarcoidoza, tuberculoza ș.a. (5). S-a propus exclude-

Tabelul I

Pneumopatii interstițiale fibrozante de cauză cunoscută*

---

1. Infecții
    - virus gripal
    - virusul oreionului
    - virus respirator sincițial
    - *Mycoplasma pneumoniae*
    - tuberculoza miliară
2. Vapori, fumuri și gaze toxice
    - mercur
    - beriliu
    - cadmiu
    - No_2
    - oxigen
3. Agenți ingerați
    - Paraquat
    - Kerosen
4. Medicamente
    - nitrofurantoin
    - salazosulfapiridină
    - hidralazină
    - procainamida
    - practolol
    - acid izonicotinic
    - penicilină
    - penicilamină
    - bleomicină
    - busulfan (mileran)
    - ciclofosfamidă
    - methotrexat
    - polivinilpirolidonă
5. Radiații ionizante
6. Pulberi anorganice
    - asbest
    - beriliu
    - tungsten
    - titan
    - cobalt
    - mangan
    - siliciu
    - talc
7. Particule organice (alveolite alergice)
    - plămînul de fermier
    - boala crescătorilor de păsări
    - bagassoză
    - pulbere de retrohipofiză
    - pulberi de acarieni ș.a.
8. Insuficiențe de organ
    - cardiacă (edem pulmonar, stenoză mitrală)
    - renală

---

* **In parte după Weg (44), Turner—Warwick (39), Molina (31).**

Tabelul II

Boli de sistem sau organ cu fibroză pulmonară difuză asociată*

---

1. *Colagenoze*
   - Artrită reumatoidă
   - Lupus eritematos sistemic
   - Sclerodermie
   - Dermatomiozită
   - Polimiozită
   - Sindrom Sjögren
2. *Granulomatoze cu tablou histologic caracteristic*
   - Sarcoidoză
   - Histiocitoză X**
3. *Alte boli (observații rare)*
   - Hepatită cronică activă, ciroză hepatică
   - Acidoză tubulară renală
   - Colică ulceroasă
   - Sindromul coeliac al adultului
   - Tiroidopatii
   - Anemie Biermer
   - Neurofibromatoză

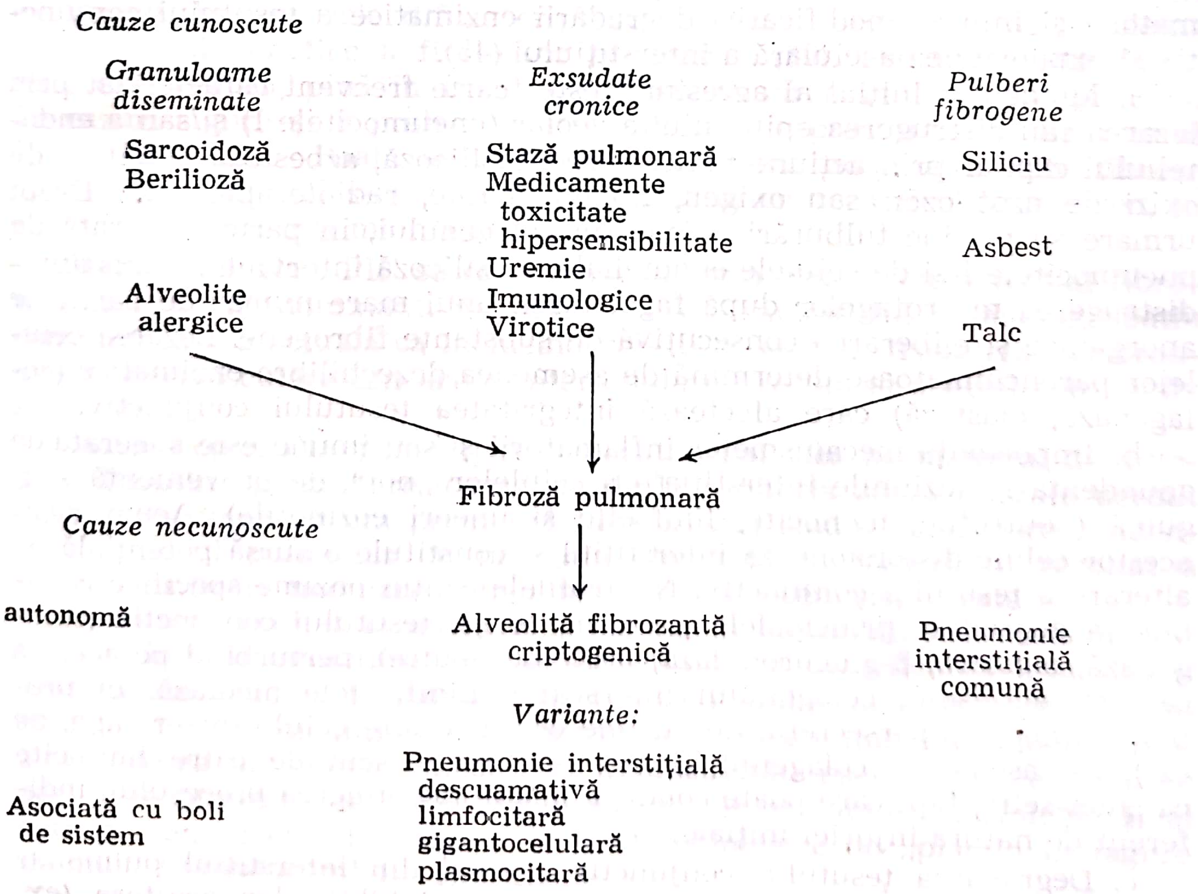
---

* În parte după Scadding (36) și Turner Warwick (39).

** Localizarea pulmonară nu este constantă iar uneori ea poate reprezenta singura localizare a bolii.

Tabelul III

Clasificarea fibrozelor pulmonare difuze


Cauze cunoscute
Granuloame diseminate
Sarcoidoză
Berilioză
Alveolite alergice
Exsudate cronice
Stază pulmonară
Medicamente
toxicitate
hipersensibilitate
Uremie
Imunologice
Virotice
Pulberi fibrogene
Siliciu
Asbest
Talc
Fibroză pulmonară
Cauze necunoscute
autonomă
Alveolită fibrozantă criptogenică
Pneumonie interstițială comună
Variante:
Pneumonie interstițială
descuamativă
limfocitară
gigantocelulară
plasmocitară
Asociată cu boli de sistem

---

* după Turner Warwick (39), cu modificări.

rea din cadrul PIF a grupului „falselor fibroze“ (limfangite neoplazice, limfangiomiomatoze, microlitiaza alveolară, proteinoza alveolară, cancerul bronhoalveolar, tuberculoza miliară cronică care pot „simula“ tabloul PIF și delimitarea separată, drept cazuri „de graniță“ sau „intermediare“ a colagenozelor și vasculitelor sistemice ca periarterita nodoasă, granulomatoza Wegener, Sindromul Churg-Strauss, granulomatoza limfoidă ca și a bolilor care determină de regulă fibroze localizate sau peribronșice ca silicoza, sarcoidoza sau tuberculoza (31).

Patogenie. În PIF inflamația structurilor alveolare („alveolita“) și interstițiale produse de cauze diverse: bacteriene, virale, toxice, mecanisme alergice sau autoagresive induce *fibroza* interstițiului pulmonar, proces caracterizat prin: modificări în distribuția colagenului (arii septale îngroșate alternînd cu arii atrofice), distorsionarea colagenului (fibre orientate la întîmplare, îngroșate, răsucite și destrămate), modificări ale tipurilor de colagen prezente și modificări ale membranelor bazale (arii de îngroșare, subțiere sau disrupție) (17).

Caracterele menționate sugerează că procesul fibrotic nu se rezumă la excesul de sinteză al colagenului, ci că el comportă o perturbare metabolică globală și profundă care afectează neuniform atît sinteza cît și degradarea colagenului interstițial, alterînd în același timp numărul, forma și structura fibrelor.

Sursele cunoscute sau ipotetice ale acestei perturbări sînt: modificarea numerică și calitativă a celulelor parenchimului pulmonar, procesele inflamatorii și imune, modificarea degradării enzimatice a țesutului conjunctiv și expansiunea acelulară a interstițiului (43).

a. Momentul inițial al agresiunii este foarte frecvent caracterizat prin lezarea sau distrugerea epiteliului alveolar (pneumocitele I) și/sau a endoteliului capilar prin acțiune toxică directă (silicoză, azbestoză, inhalare de oxizi de azot ozon sau oxigen, infecții virale, radioterapie ș.a.). Drept urmare se produc tulburări în sinteza colagenului, în parte asigurată de pneumocitele I și de celulele endoteliale. În silicoză intervine în plus autodistrugerea macrofagelor după fagocitarea unui mare număr de particule anorganice și eliberarea consecutivă de substanțe fibrogene. Lezarea celulelor parenchimatoase determină de asemenea dezechilibre enzimatice (colagenază, elastază) care afectează integritatea țesutului conjunctiv.

b. Importanța mecanismelor inflamatorii și/sau imune este sugerată de abundența în leziunile interstițiale a celulelor „noi“, de proveniență sanguină (neutrofile, monocite, limfocite și uneori eozinofile). Acumularea acestor celule distorsionează interstițiul și constituie o sursă potențială de alterare a țesutului conjunctiv. Neutrofilele conțin enzime specifice capabile să degradeze principalele componente ale țesutului conjunctiv (colagenază, elastază, β-glucuronidază, proteaze neutre), perturbînd pe această cale metabolismul colagenului interstițial. Limfocitele mediază, în procesele imune, hipersecreția de enzime de către alte celule (macrofage, de ex.). De asemenea colagenul alterat este recunoscut de către limfocite ca „non-self“, fapt care poate conduce la autoîntreținerea procesului, indiferent de natura injuriei inițiale.

c. Degradarea țesutului conjunctiv normal din interstițiul pulmonar este modulată de jocul anumitor enzime și inhibitorilor acestora (ex. elastază-α_1-antitripsină și colagenază-α_2-macroglobulină). Se presupune că în fibrozele interstițiale perturbarea metabolismului colagenului (mai ales de tip I) este inițiată de degradarea lui enzimatică urmată de o sinteză alterată. S-a demonstrat astfel că în PIF criptogenice lichidul de lavaj bronhoalveolar conține frecvent colagenază și protează neutră nespecifică, enzime care lipsesc la normali și la bolnavii de sarcoidoză (17). S-a demonstrat de asemenea că dezechilibrul creat între degradare și sinteză are drept rezultat final acumularea în interstițiul pulmonar a unei cantități global crescute de colagen (45).

d. Expansiunea acelulară a interstițiului, realizată în cazurile cu edem interstițial, acționează prin modificarea inegală a „hidratării" componentelor chimice ale țesutului conjunctiv, ceea ce conduce la schimbarea proprietăților lor mecanice și întreruperea interacțiunilor dintre aceste componente. Modificările menționate sînt reversibile dar cronicizarea edemului are răsunet și asupra celulelor parenchimatoase, fapt care afectează și echilibrul colagenului.

Indiferent de natura mecanismului încriminat, progresiunea fibrozelor a fost corelată cu: persistența agentului citotoxic, vindecarea progresivă a leziunilor, reacțiile de corp străin, epurarea deficitară a contaminanților ambientali normali de către plămînul structural distorsionat, dezvoltarea de anticorpi față de produșii inflamatori și, în sfîrșit factorii genetici.

Reacțiile autoimune oferă o explicație atrăgătoare pentru caracterul persistent și progresiv al unor fibroze, dar autoanticorpii sînt inconstant evidențiați în fibrozele difuze criptogenice, fapt care a ridicat problema condiționării genetice a fibrozelor progresive (39). Frecvența PIF familiale este redusă, pînă în 1973 cunoscîndu-se circa 14 familii cuprinzînd 53 cazuri sigure și 8 probabile. PIF familiale reprezintă 3% din totalul PIF criptogenice. Boala se transmite autosomal dominant. Alte fibroze cu caracter familial s-au descris în neurofibromatoza Recklinghausen, în scleroza tuberoasă și miomatoza pulmonară.

Morfopatologie*. PIF se caracterizează prin leziuni cu potențial fibrogen afectînd predominant, nu însă exclusiv, interstițiul pulmonar, spațiu conceput la ora actuală ca incluzînd pereții alveolari, structurile peribronșice și perivasculare din ariile interlobulare precum și spațiul conjunctiv subpleural.

Macroscopie. PIF poate fi recunoscută, mai ales pe material de autopsie. Biopsiile pulmonare *a minima* de la periferia zonelor lezate permit observarea unor leziuni premergătoare acestui stadiu final, care condensează țesutul pulmonar cu prezența obișnuită în materialul recoltat a unor densificări nodulare într-o masă roșcată-cenușie, uscată.

Plămînul recoltat la autopsie prezintă, în ansamblu sau predominant în unii lobi, o micșorare netă a volumului, cu densificarea țesutului și senzație de cauciuc la palpare. Secțiunea plămînului apare cenușie-roșcată (în funcție de întinderea fibrozei și permeabilitatea vaselor) și prezintă adesea un număr variabil de microcavități pseudochistice pline cu aer și înconjurate de zone distelectatice. Acest tablou morfologic final corespunde, de obicei, imaginii anatomoradiologice de „plămîn în fagure de miere" *(honeycomb lung)*.

---

* Dr. Alex. Eskenasy.

Aceste leziuni macroscopice corespund unor afectări predominante a structurilor pulmonare, clasificate astfel de Mlzoch (30):

a) forme predominant lobular-alveolare, cu leziuni parieto-alveolare concomitente cu afectarea spațiilor aeriene intralobulare, datorite unor acțiuni iritative sau infecțioase, ca și reacțiilor de hipersensibilitate imediată;

b) forme predominant parieto-alveolare și secundar interlobulare, datorite unor acțiuni iritative și infecțioase, ca și reacțiile de hipersensibilitate celular-întîrziată;

c) forme predominant interlobulare (peribronhovasculare) cu afectarea secundară a lobulilor, datorite unor acțiuni iritative și infecțioase, ca și reacțiilor de hipersensibilitate imediată și celular-întîrziată.

Histopatologia procesului pneumonitic interstițial pare să înceapă cu un stadiu edematos, cu macrofage libere și membrane hialine în spațiile aeriene lobulare, în cursul căruia leziunile majore interesează rapid pereții alveolari și ariile interlobulare; aceste structuri apar îngroșate prin edem și celularizare rapidă. În această fază, capilarele alveolare apar turgescente, hiperemice, sugerînd sursa lichidului de edem. Rapid, se acumulează histiocite pe baza proliferării celulelor interstițiale fixe și a monocitelor circulante care se inseră în interstițiile parieto-alveolare și peribronhovasculare printre elementele reactive locale. Reticulinfibroza este rapidă, adesea perifibroblastică, cu îngroșarea fibroasă a pereților alveolari și a ariilor interlobulare.

Unii pereți alveolari pot fi distruși în cursul trecerii rapide de la leziunea inițială edematoasă la cea celularizantă, ceea ce contribuie la realizarea aspectului distelectatic. Uneori spațiile aeriene conțin celule epiteliale descuamate și macrofage (aspect predominant în unele forme de pneumonite). Alveolele lezate sau neobliterate sînt adesea acoperite de un epiteliu cuboid hiperplazic, reflectînd adesea reacția regenerativă de reacoperire a zonelor denudate cu alveolocite mari granuloase și pe alocuri cu celule bronhiolare (bronhiolizare alveolară): unele dintre aceste epitelii regenerative pot prezenta mitoze și chiar atipii.

Fibroza extensivă este caracteristică fazei celei mai lungi, terminale, a evoluției procesului. În această fază, bronhiolele intralobulare pot fi antrenate și ele în procesul celularizant și fibrozant, adesea cu hiperplazii și metaplazii ale epiteliului. Prelungirea evoluției procesului pneumonitic fibrozant poate conduce la depuneri calcare în microzonele necrotice și chiar la osificări ale zonelor fibroase prin metaplazie și metamorfism osos a elementelor mezenchimale.

Biopsiile pulmonare confirmă cea mai mare parte a acestor leziuni, surprinzîndu-le întotdeauna într-o fază mai precoce, dar obligatoriu cu dominanța netă a celularizărilor și fibrozei intercelulare. Electronomicroscopia fragmentelor recoltate prin biopsie pulmonară arată o creștere a activității pinocitare a endoteliilor capilarelor, umflarea membranelor bazale, înlocuirea alveolocitelor plane cu alveolocite mari granuloase, acumularea de histiocite, limfocite și fibroblaști, fibrile de reticulină și colagen în proporții crescînde (2). Uneori în aceste fibroze pulmonare se pot evidenția celule histioide de tip Langerhans (normal absente în plămîn), de tipul celor din piele, limfoganglioni etc.

Dinamica histopatologică precum și caracterul multifactorial al determinismului procesului au putut fi urmărite în cursul reproducerii experimentale a PIF. Aceasta a fost făcută predominant cu ajutorul antigenelor de diferite origini și proprietăți, incluse în adjuvant Freund și administrate pe cale intramusculară, intravenoasă sau în aerosoli, la cobai și iepuri (12); în aceste condiții, se produce difuziunea antigenelor din depozitul muscular sau pulmonar indus experimental, cu provocarea celularizării structurilor în care endoteliile și histiocitele au captat antigenele, formînd uneori granuloame interstițiale. Leziuni similare se obțin prin injectarea intravenoasă la iepure a unor produse cu metabolizare intrapulmonară foarte lentă, cum sînt lipidele celulare omologe (14), Tween-ul 60 (13), sau polenul și extractele de polen (3). De asemenea, administrările intravenoase repetate de antigene în doze mici (tuberculoproteină, serumalbumină), care întrețin reacțiile celulare și fibrilogeneza, induc pneumonite interstițiale cronice variat de generalizate, în special la animalele sensibilizabile (cobai, iepuri, hamster) (11). O acțiune similară au și administrările prelungite de antigene în aerosoli, în cursul cărora poate fi urmărită fază cu fază celularizarea pereților alveolari și apoi a ariilor interlobulare.

Datele morfopatologice umane, ca și cele dinamice experimentale, au scos în evidență caracterul unitar al procesului reacțional în cursul histogenezei pneumonitelor interstițiale fibrozante. Această unitate există în diversitatea factorilor determinanți (gaze toxice, antigene, haptene medicamentoase etc.), ca și în posibilitatea unor leziuni premergătoare ale substratului reactiv: dinamica procesului este univocă de la tulburarea circulatorie de durată și intensitate diferită (rareori surprinsă pe materialul anatomopatologic uman), la acumularea celulară parietoalveolară și interlobulară, și la fibroza intercelulară. Diversitatea PIF constă tocmai în unele elemente de reactivitate particulară dependente de interrelația dintre substratul pulmonar și agentul mai mult sau mai puțin cunoscut. Indiferent însă de aceasta, celularizarea interstițiilor și fibroza intercelulară sînt omniprezente și caracterizează procesul.

Tabloul clinic și de laborator. Principalele elemente ale tabloului PIF sînt dispneea de efort, asociată cu modificări radiologice de tip interstițial și cu alterări ale funcției plămînului caracterizate prin rigiditate pulmonară și transfer deficitar al gazelor respiratorii. Aceste elemente apar într-o grupare tipică în stadiile avansate ale procesului morbid, caracterizate prin predominanța fibrozei interstițiale și deteriorarea arhitecturii parenchimului pulmonar. Mai puțin cunoscute, stadiile precoce ale PIF de diferite etiologii realizează o multitudine de variante ale tabloului tipic, fie prin absența sau caracterul frust al unora din elemente (de ex: anomaliile radiologice), fie prin îmbogățirea tabloului cu elemente noi (de ex: simptomatologie inițială acută infecțioasă, sau toxică).

În majoritatea cazurilor dispneea debutează insidios și evoluează progresiv, nu în accese, devenind perceptibilă pentru bolnav prin limitarea capacității de efort fizic (dispnee de efort) iar în stadiile avansate fiind prezentă și în repaus. Ritmul agravării dispneei este variabil, rapid în unele cazuri cu sfîrșit letal în cîteva luni, lent progresiv în altele care pot supraviețui pînă la 10—15 ani. Există și cazuri la care se înregistrează intervale staționare prelungite (ex: unele sarcoidoze), sau chiar stabilizări definitive (de ex.: tuberculoza miliară vindecată).

Dispneea reprezintă elementul cvasiconstant al tabloului clinic în sindromul PIF. Ea se poate asocia, în funcție de specia etiologică a sindromului, cu tuse uscată sau slab productivă, raluri crepitante fine la sfîrșitul inspirului („sclerosifonie") în anumite zone, raluri bronșice, cianoză, hipocratism digital ș.a. Ca simptome facultative se mai pot întîlni: dureri toracice, pierderea apetitului, slăbire, febră, suferințe articulare, mialgii cefalee, transpirații.

Examen radiologic. (Fig. 18.1—6). Anomaliile radiologice evocatoare ale afectării interstițiului pulmonar pot fi clasificate în patru tipuri principale (16): a) *granulare* (aspect de „sticlă mată" sau „nisip ud"), b) *reticulare*, c) *nodulare* și d) *reticulonodulare*. Imaginea radiologică depinde de localizarea anatomică predominentă a procesului patologic și de stadiul evolutiv al afectării interstițiului. Leziunile peretelui alveolar se traduc de regulă prin imagini nodulare sau granulare, iar leziunile perilobulare sau peribronhovasculare prin imagini reticulare sau lineare și imagini în „fagure de miere".

Numeroase procese interstițiale sînt lipsite de expresie radiologică, din cauză că modificările inițiale au dimensiuni infraradiologice și contur rău definit. Este posibil ca limita vizibilității radiologice să fie atinsă numai după ce spațiul aerian alveolar a fost considerabil îngustat de îngroșarea interstițiului.

Imaginea *granulară* traduce creșterea densității spațiului interstițial fără depășirea pragului dimensional al vizibilității umbrelor reticulare sau nodulare individualizate. Se admite că este vorba de o modificare corespunzînd unui stadiu precoce asimptomatic și rareori surprins al bolilor interstițiale. Imagini de acest gen se pot observa în miliarele postlimfografice, granulomatozele interstițiale (alveolite alergice), pneumonii cu Pneumocystis carinii, pneumoniile interstițiale cronice descuamative ș.a.

Imaginea *nodulară* are drept prototip tuberculoza miliară pulmonară, a cărei origină hematogenă garantează topografia primară interstițială a procesului. Nu este însă sigur că orice modulație difuză are sediu interstițial (ex.: microlitiaza alveolară, boala lucrătorilor din silozuri ș.a. în care procesul patologic are punct de plecare alveolar sau bronșiolar).

Imaginea *reticulară* se prezintă ca o rețea de inele opace ce înconjoară spații transparente. Convențional, reticulația este evaluată ca fină, medie sau grosolană, aceste gradații traducînd severitatea crescîndă a procesului patologic. Se constată astfel accentuarea progresivă a reticulației, inițial fină, devine tot mai marcată, ajungînd în final la imaginea „în fagure", în fibrozele interstițiale criptogenice, histiocitoza X, plămînul reumatoid, asbestoza ș.a.

Imaginea *reticulonodulară* are drept substrat asocierea îngroșării reticulare a interstițiului cu constituirea de depozite nodulare patologice deși uneori elementele nodulare sînt simulate de modificările lineare cu traseu paralel cu al razelor X.

Imaginile reticulare și nodulare pot fi observate în stare pură, dar în majoritatea bolilor interstițiale anomaliile radiologice au o arhitectură mixtă reticulonodulară, explicabilă în parte prin faptul că, în incidența ortoroentgenogradă reticulația poate lua aspect nodular.

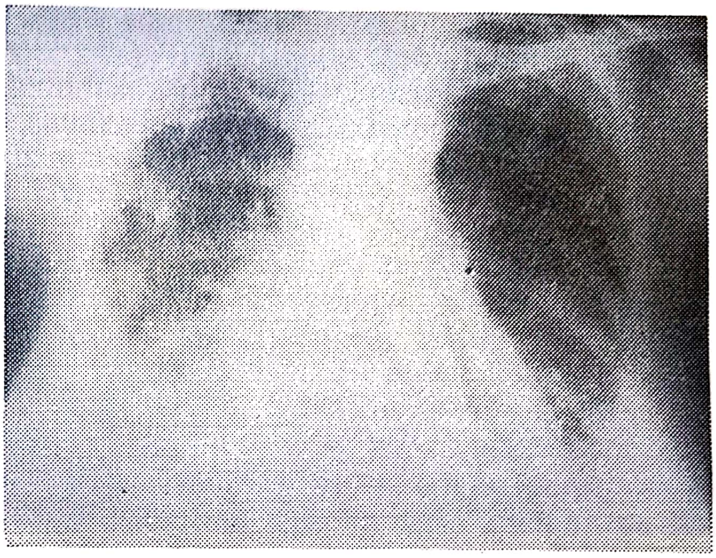


Fig. 18.1. — Pneumopatie interstiţială fibrozantă idiopatică.

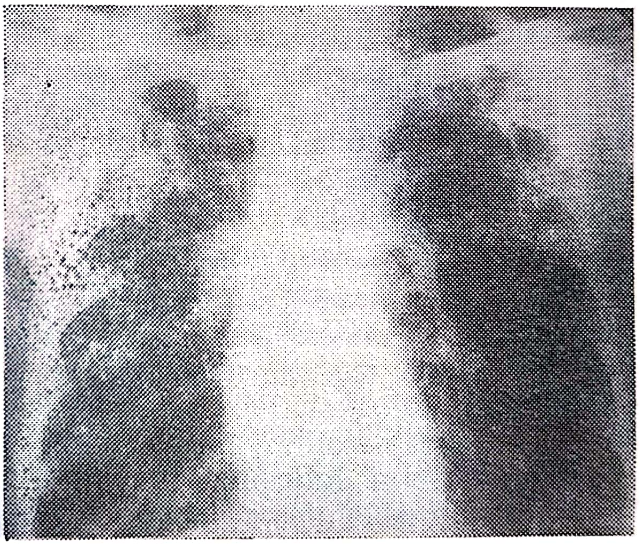


Fig. 18.2. — Histiocitoză X.

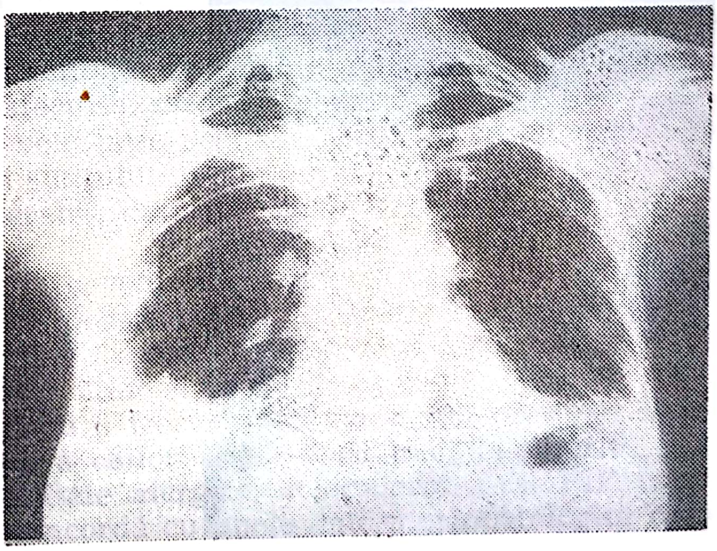


Fig. 18.3. — Sclerodermie cu fibroză pulmonară difuză.

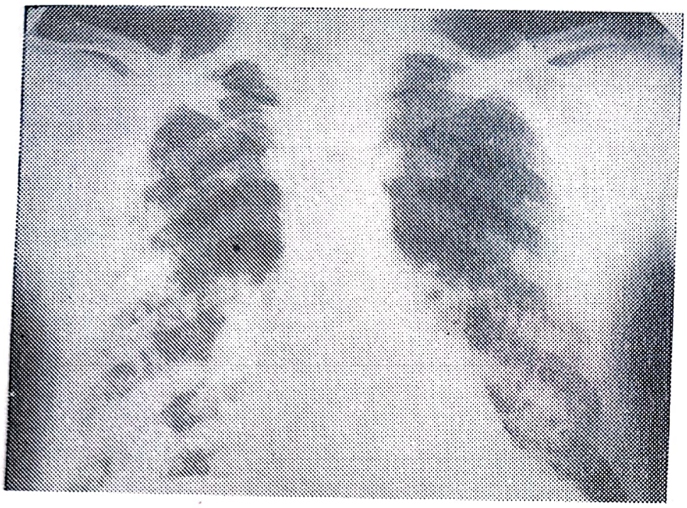


Fig. 18.4. — Pneumopatie interstițială fibrozantă prin expunere profesională la vapori de acid azotic.

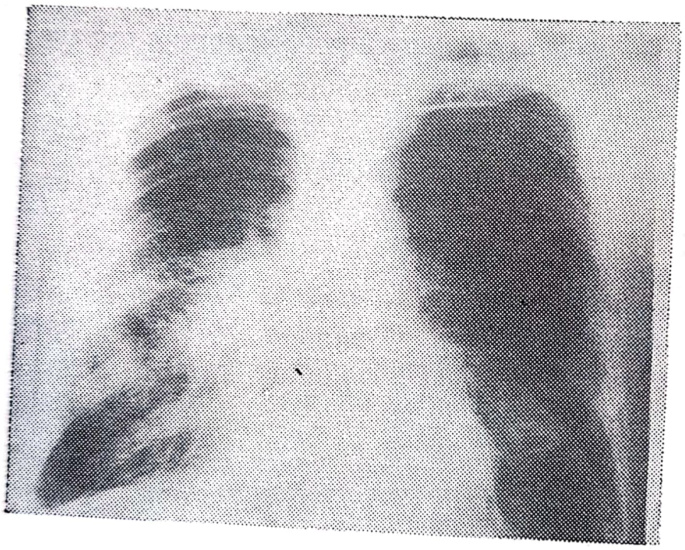


Fig. 18.5. — Fibroză pulmonară sarcoidotică.

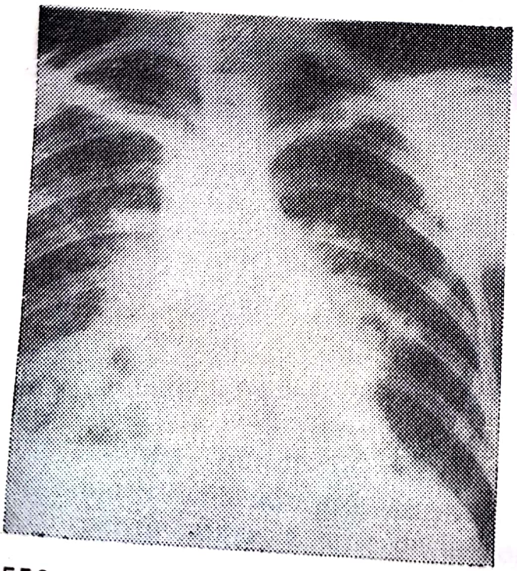


Fig. 18.6. — Fibroză pulmonară difuză după *plămîn de șoc.*

În stadiul tardiv de fibroză, tabloul anomaliilor radiologice interstițiale suferă deseori devieri semnificative față de aspectele tipice mai sus descrise datorită acțiunii leziunilor secundare sau asociate (emfizemul obstructiv sau compensator, retracția cicatricială a interstițiului fibrozat). Se pot produce astfel conglomerări ale umbrelor interstițiale, ștergerea reticulonodulației și înlocuirea ei cu zone neregulate hipertransparente ș.a. În plus, procesele strict interstițiale sînt rare, de regulă neexistînd decît o predominanță a afectării interstițiului. Un semn caracteristic, comun fibrozelor interstițiale difuze evoluate este diminuția volumului toracic cu aspect de „plămîni mici“, la care se adaogă frecvent: ascensiunea hilului și a cea a cupolelor diafragmatice, care este datorită presiunii de retracție a plămînului fibrozat, lărgirea mediastinului superior, devierea, deformarea și lărgirea traheei, ca și creșterea de volum a arterelor pulmonare.

Tablou funcțional. PIF se caracterizează prin restricție ventilatorie, rigiditate pulmonară și reducerea difuziunii gazelor prin membrana alveolo-capilară (10).

În stadiul inițial, CV, VEMS, rezistența (Raw) și pO_2 în repaos pot fi normale.

Restricția ventilatorie este rezultatul scăderii distensibilității plămînului, a suprimării unor spații alveolare și în parte, a dispariției surfactantului. CV, VR și CPT sînt diminuate în fazele avansate ale bolii nu însă și în cea inițială. VEMS este redus proporțional sau subproporțional față de CV, datorită faptului că tracțiunea fibroasă tinde să dilate lumenul căilor aerifere. Drept rezultat raportul VEMS/CV este ridicat (>80%), VEMx 50% (măsurat pe curba flux-volum) este normal în stadiile nu foarte avansate. $\dot{V}$mx nu este decît tardiv afectată. Raw normală la început, scade ulterior. Mecanica pulmonară, precoce afectată, datorită rigidității interstițiului și reducerii spațiului alveolar, se caracterizează prin diminuarea Cst, creșterea PImax și scăderea coeficientului de retracție (PImx/CPT). Cst măsurată în inspirație este mai redusă decît cea măsurată în expirație, fapt atribuit dispariției surfactantului, înlocuit de exsudate și produse patologice rezultate din degradarea celulelor. Raportul Cst/Cdin se menține normal.

Transferul gazelor prin membrana alveolocapilară (Tco) este constant redus prin micșorarea suprafeței de schimb gazos, iar în cazurile foarte avansate și prin reducerea patului capilar pulmonar (Vc). Hipoxemia de efort pare a fi primul semn funcțional de boală după care apar hipoxemia de repaos și diminuarea transferului gazos. Hipoxemia este inițial rezultatul inegalității raporturilor ventilație-perfuzie; ulterior se adaogă efectul tulburărilor de difuziune și șuntului dreapta-stînga. Hipoxemia se agravează în efort, deseori considerabil, datorită scurtării timpului de contact aer-sînge.

Hiperventilația de repaus, frecvent observată în PIF este explicată prin stimularea căilor nervoase proprioceptive de către remanierile texturii pulmonare. În efort ventilația crește excesiv, fapt care explică rolul proeminent al dispneei în tabloul clinic al PIF.

În ultimii ani s-a semnalat cu o frecvență remarcabilă prezența semnelor funcționale de obstrucție a căilor respiratorii mici în diferite PIF printre care: sarcoidoza, alveolitele alergice, sclerodermice și PIF criptogenice autonome, fapt care concordă cu unele date morfopatologice care subliniază includerea frecventă a bronșiolelor în procesul alveolitic generator de fibroză (29). În stadiile avansate ale bolii, anomaliile menționate pot realiza tabloul funcțional al BPOC.

Tabelul IV

Profilul funcțional al fibrozei interstițiale difuze

	Stadiu inițial	Stadiu avansat	Stadiu foarte avansat
C.V. V.R. CPT	normale	scăzute	scăzute
VEMS VEMS/CV V̇max	normal normal normală	scăzut normal sau crescut scăzută	scăzut scăzut scăzut
Raw V̇Emax 50%	normală normal	normală normal sau scăzut	normală sau scăzută scăzut
Cst PImax/CPT	scăzută (uneori normală) crescut	scăzută crescut	scăzută crescut
TL_{CO}	scăzut	scăzut	scăzut
$PaCo_2$ efort repaus	scăzută normală	scăzută scăzută	scăzută scăzută

În tabelul IV sînt redate schematic perturbările funcției pulmonare în PIF și modul în care ele se grupează în raport cu stadiul evolutiv al bolii.

Tablou imunologic. Viteza de sedimentare a eritrocitelor este deseori crescută ca și concentrația totală a globulinelor serice. Dintre imunoglobulinele serice, IgG și IgM sînt mai frecvent crescute decît IgA. Titrul anticorpilor antinucleari este anormal ridicat la circa o treime din PIF criptogenice autonome și mai frecvent (40—70%) în PIF asociate cu colagenoze clasice (artrită reumatoidă, sclerodermie). Factorul reumatoid este prezent la 14% din cazurile de PIF criptogenică autonomă și mai frecvent (68%) în artrita reumatoidă, nu însă și în sclerodermie (39). Alte modificări imunologice, evidențiate în ser și în lichidul de lavaj bronhoalveolar sînt menționate la subcapitolele „Patogenie“ și „Diagnostic“.

Forme clinice. A. *Forme etiologice. Tipul clasic al PIF criptogenice (idiopatice)* (sinonime: fibroza interstițială difuză idiopatică, sindrom Hamman-Rich, alveolită fibrozantă criptogenică, pneumonie interstițială cronică de tip comun sau nediferențiat).

Descrisă inițial de Hamman și Rich (20) ca o afecțiune cu evoluție „fulgerătoare“ sau „acută“, prezentînd semne de inflamație acută asociate manifestărilor respiratorii și evoluînd inexorabil spre deces în maximum 6 luni de la debutul clinic al bolii, tipul clasic al PIF criptogenice are în majoritatea cazurilor un caracter cronic, cu o supraviețuire medie de 4—6 ani (38, 40).

„Sindromul Hamman-Rich“ are drept trăsătură esențială evoluția de scurtă durată a bolii contrastînd cu tabloul dominant *cronic* al leziunilor pulmonare, în cadrul căruia pot fi uneori identificate și stigmate de inflamație acută (edem, fibrină, exsudat fibrinoleucocitar), interpretate ca aparținînd stadiului acut al fibrozei alveolare. Pentru aceste motive termenul de „sindrom Hamman-Rich cronic“ a fost criticat ca neadecvat (25). Pe de altă parte, însăși natura „acută“ a sindromului a fost pusă la îndoială subliniindu-se incompatibilitatea dintre caracterul esențialmente cronic al fibrozei alveolare și evoluția acută a bolii. După Gross (19) această evoluție se datorează proceselor inflamatorii acute *supraadăogate* care complică unele fibroze pulmonare avansate, precipitînd sfîrșitul letal. În sprijinul acestei ipoteze, care face din fenomenele inflamatorii acute o condiție revelatoare a unui proces cronic, pledează faptul că în numeroase cazuri stadiul inițial al bolii poate fi surprins pe radiografii anterioare, efectuate în perioada asimptomatică a acesteia.

Debutul clinic al bolii este insidios și marcat de apariția dispneei de efort cu tendință la agravare progresivă. Tusea, inconstantă, este de regulă uscată sau slab productivă, cu puțină spută mucoidă, eventual striată cu sînge. Pierderea ponderală apare în stadiile avansate ale bolii. Ocazional se înregistrează febră și dureri toracice vagi. Hipocratismul digital observat la cel puțin 60—80% din cazuri este un semn precoce care poate preceda toate celelalte simptome sau semne.

La auscultație se înregistrează în majoritatea cazurilor (28) crepitații fine, superficiale în regiunile mediobazale ale ambilor plămîni, neînsoțite de „wheezing“ expirator.

Cianoza poate lipsi la început sau apare numai la efort, dar în stadiile avansate ea devine permanentă, însoțind anxietatea, emacierea, dispneea și tahicardia.

Hipertrofia ventriculară dreaptă se observă la circa 1/3 din cazuri, dar semnele de decompensare cardiacă se întîlnesc relativ rar. În unele cazuri, după stadiul acut al bolii se poate constitui după un interval de timp o bronhopneumopatie obstructivă cronică care poate fi explicată prin afectarea bronșiilor mici din stadiul acut.

Pneumonia interstițială cronică descuamativă (sinonime: alveolită fibrozantă criptogenică de tip alveolar sau descuamativ).

Descrisă de Liebow, Steer și Billingsley (26), pneumonia interstițială cronică descuamativă reunește următoarele trăsături caracteristice: a) proliferare și descuamare a celulelor epiteliale alveolare în lumenul alveolar. În masa celulară predomină pneumocitele de tip II sau macrofagele alveolare; b) acumularea de mici foliculi limfoizi în periferia plămînului; c) absența de necroză, membrane hialine și exsudat fibrinos; d) îngroșare redusă (prin infiltrație celulară) a pereților alveolari; e) uniformitate monotonă a leziunilor histologice; f) imagine radiologică tipică dar nu specifică de opacifiere în „sticlă mată“ a bazelor pulmonare, mai intensă în părțile periferice și g) răspuns favorabil la corticoterapie, cu stabilizarea și uneori cu remiterea modificărilor radiologice.

Reproducerea experimentală a PIF descuamative (8) este numai parțială: administrarea intravenoasă a adjuvantului Freund conduce la o acumulare de celule mari cu citoplasma PAS-pozitivă, dar care sînt în marea lor majoritate macrofage, pneumocitele mari granuloase practic lipsind. În rest experimentul reproduce leziunile umane ca și fibroza relativ tardivă parieto-alveolară și interlobulară.

Boala afectează de obicei vîrstele adulte, distribuindu-se egal la cele două sexe, dar a putut fi întîlnită și la copii.

Debutul clinic poate fi insidios cu dispnee care se accentuează progresiv, sau brusc cu semne de infecție respiratorie acută (18). Tusea, de regulă neproductivă, pierderea ponderală, hipocratismul digital, cianoza de efort sau de repaos, absența de semne stetacustice sau ralurile crepitante perceptibile la baze completează, cu variații de la un bolnav la altul tabloul clinic. Ocazional s-au observat hemoptizii, pneumorax spontan și pleurezii bilaterale. Radiologic se pot întîlni și aspecte mai puțin tipice: nodulație punctiformă, extensie mai largă a opacităților, îngroșarea și estomparea desenului vascular la baze ș.a. În multe cazuri se observă, în timp, diminuția volumului plămînilor.

Explorarea funcțională respiratorie arată modificări restrictive discrete, absența obstrucției căilor aeriene, transfer defectuos al gazelor respiratorii și hipoxemie.

Prognosticul bolii este relativ benign cu răspuns clinic de regulă favorabil la corticoterapie și stabilizare radioclinică de lungă durată. Există însă și cazuri care evoluează progresiv spre transformare fibrochistică, hiperplazie musculară și proliferare atipică a epiteliului.

Forme intermediare ale PIF. Unele cazuri de PIF prezintă caractere histopatologice mixte, de afectare murală și alveolară concomitentă. Asemenea cazuri, descrise de Gaensler și colab. (18) și de Scadding și Hinsen (35), realizează numai în parte trăsăturile pneumoniei descuamative de tip Liebow, dar în general confirmă „balansul“ dintre celularizarea intensă și uniformă a spațiilor aeriene alveolare și afectarea mai redusă a interstițiului precum și semnificația pronostică mai favorabilă a predominenței intraalveolare a procesului.

Alte pneumonii cronice interstițiale. Pneumonia interstițială limfoidă (4); se caracterizează histologic prin infiltrația masivă a interstițiului alveolar și submucoasei bronșice cu foliculi limfoizi conținînd material hialin. Tabloul evocă limfoamele pulmonare, de care PIF se deosebesc prin caracterul strict pulmonar al procesului și prin structura infiltrației care conține limfocite mici (predominent), plasmocite și numai ocazional mononucleare și celule reticuloendoteliale mari. Spațiile aeriene distale pot fi reduse la simple fante datorită lărgirii interstițiului. Fibrilogeneza intercelulară este net mai tardivă decît în celelalte forme ale PIF datorită predominenței limfocitare a acumulărilor nodulare. Caracterizarea limfocitelor participante la proces nu a fost încă făcută.

Radiologic se observă opacificări lineare și ramificate, mai dense la periferia plămînului și în lobi inferiori, unele evocînd liniile Kerlay (infiltrație limfocitară septală și peribronșică), opacități floconoase concentrate perihilar, imagini „în fagure de miere“.

Considerată drept rară, PIF limfoidă poate fi întîlnită la adulți și copii cu frecvență egală la cele două sexe. Simptomul dominant este dispneea, aproape întotdeauna însoțită de tuse și de prezența de raluri fine la baze. Cianoza și hipocratismul digital sînt frecvente. Evoluția este cronică iar răspunsul la corticoterapie pare a fi nul.

Pneumonia interstițială cu celule gigante și *pneumonia interstițială limfoplasmocitară* sînt variante histologice de PIF de cauză necunoscută încă insuficient studiate pe plan radioclinic și de laborator.

PIF asociate cu boli generale sau de sistem (31, 39, 40). În *colagenoze* PIF este relativ frecvent observată cu particularități și radioclinice și morfologice variind de la o boală la alta. În *lupusul eritematos sistemic*, deși determinările pleuropulmonare sînt frecvente (pleurezie, pericardită, imagini nodulo-infiltrative diseminate ș.a.) tabloul tipic al PIF este mai rar întîlnit. Mai frecvente sînt PIF asociate *poliartritei cronice reumatoide* și mai ales *sclerodermiei*. Radioclinic și histopatologic tabloul lor se suprapune în largă măsură cu cel al PIF criptogenice autonome. În poliartrita cronică evolutivă procesul debutează printr-o pneumonie interstițială nespecifică cu infiltrație celulară mononucleară care evoluează spre organizarea fibroasă a interstițiului, avînd ca termen final plămînul „în fagure". Deseori prezența nodulilor reumatoizi conferă tabloului lezional un caracter de specificitate neîntîlnit în fibrozele criptogenice autonome. În sclerodermie localizarea pulmonară întîlnită la 15—25% din cazuri prezintă trăsături similare cu ale sindromului Hamman-Rich. Caracteristică pentru fibroza sclerodermică este însă absența reacțiilor inflamatorii și a proliferării fibroblastice, leziunea inițială pulmonară fiind la fel ca cea cutanată, dominată de edemul interstițial. În *dermatomiozită* și *polimiozită*, fibroza pulmonară difuză, lipsită de elemente specifice se întîlnește mai ales la cazurile care asociază leziunilor musculare și manifestări cutane de tip sclerodermic sau articulare. Fibroza difuză interstițială poate fi întîlnită și în *sindromul Sjögren* (keratoconjunctivită, stomatită uscată și tumefacția recurentă a glandei parotide).

Fibroze interstițiale difuze au fost ocazional descrise și în asociație cu o serie de afecțiuni de sistem sau de organ cu componentă imunologică sau autoimună demonstrată sau prezumabilă (tabelul II).

Dintre bolile granulomatoase de etiologie necunoscută sarcoidoza și histiocitoza X se pot asocia cu PIF.

Fibroza *sarcoidozică* succede invariabil leziunilor inițiale (adenopatii bilaterale simetrice, nodulație miliară, reticulonodulație difuză, leziuni macronodulare ș.a.) a căror rezoluție nu se realizează în 2 ani. Proporția cazurilor care ajung la fibroză este evaluată la circa 20%. Radiologic se observă umbre liniare grosolane și neregulate care radiază de la hil spre periferie deseori asociate cu bule, bronșiectazii și emfizem difuz. Tabloul clinic și funcțional respirator este cel comun al fibrozelor interstițiale difuze iar tabloul histologic, evidențiat de biopsii, nu prezintă aspectele caracteristice (granulom epitelioid necazeificant) în stadiile avansate cînd leziunea se poate transforma într-o fibroză hialină oligo- sau acelulară.

Histiocitoza X (granulomul eozinofil, boala Letterer-Siwe boala Hand-Schuller-Christian) se caracterizează prin leziuni pulmonare granulomatoase difuze, cu potențial fibrozant, asociate sau nu cu determinări osoase sau cu diabet insipid. Microscopia electronică evidențiază prezența constantă în citoplasma histiocitelor, recoltate prin lavaj bronhoalveolar, sau prin biopsie pulmonară chirurgicală, a corpusculilor X cu structură pentalaminată, late de 40—45 nm adesea continuîndu-se cu membrana celulară sau formînd complexe funcționale cu celulele HX învecinate. Citoplasma celulelor HX mai conține corpi cristalini în formă de os de pește, corelați probabil cu mitocondriile (1). Radiologic, modificările sînt difuze și simetrice, mai dense în părțile superioare ale plămînilor, la început de tip miliar, apoi reticulonodulare și în final cu aspect de „fagure de miere". Boala are un caracter staționar prelungit dar ocazional, se pot observa și cazuri cu evoluție progresivă spre insuficiență respiratorie letală.

Hemosideroza pulmonară idiopatică a adultului se manifestă prin hemoptizii repetate și anemie feriprivă asociate cu un tablou radiologic puțin caracteristic. Morfologic, plămînul conține numeroase hemoragii focale și difuze intra- și interlobulare, cu reacții macrofagice fagocitante ale pigmentului sanguin, hiperplazie epitelială alveolară, îngroșarea membranelor bazale ale pereților alveolari, distrugerea fibrilelor elastice intralobulare și fibroză interstițială. Pronosticul este nesigur, la unele cazuri fibroza pulmonară evoluînd progresiv spre insuficiență respiratorie și exitus, altele rămînînd vreme îndelungată în stare staționară și o proporție redusă vindecîndu-se complet.

Sindromul Goodpasture asociază leziuni pulmonare similare cu cele din hemosideroza pulmonară idiopatică cu leziuni renale, glomerulonefritice, ambele datorite anticorpului antimembranal renal (glomerular basement membrane antibody, GMB-A). Pe plan clinic bolnavii prezintă hemoptizii asociate cu opacități infiltrative neomogene extinzîndu-se bilateral de la hiluri spre baze și semne de glomerulonefrită cu evoluție progresivă spre insuficiență renală.

PIF de etiologie cunoscută (16, 22, 31, 40, 44). a. *Infecții.* Pneumoniile de cauză *virală* sau *mioplasmică*, boli în marea lor majoritate spontan rezolutive pot constitui în unele cazuri punctul de plecare al fibrozelor interstițiale difuze. Drept mecanisme se incriminează fie lezarea directă pe cale inhalatorie a epiteliului alveolar, fie reacțiile imune de tip Arthus, apărute la subiecți hiperimuni după vaccinări antivirale.

Dintre infecțiile bacteriene, *tuberculoza* (formele miliare pulmonare) poate da naștere la fibroze interstițiale difuze cu caracter stabil, exprimate exclusiv prin alterarea indicatorilor funcționali ai afectării interstițiului pulmonar (tuberculoze miliare vindecate prin chimioterapie). În epoca pretuberculostatică s-au descris și fibroze difuze cu caracter progresiv, produse prin repetarea în timp a puseurilor de diseminare hematogenă.

b. Inhalarea de *vapori, fumuri* și *gaze toxice* constituie o altă cauză a fibrozelor pulmonare difuze, deseori cu caracter profesional. Leziuni grave ale epiteliului alveolar au fost observate în intoxicațiile accidentale cu vapori de *mercur*. Aceste leziuni evoluează foarte rapid spre fibroză parietoalveolară dar deseori au sfîrșit letal prin edem pulmonar difuz. Leziuni asemănătoare se observă în intoxicațiile accidentale cu fum de *cadmiu* și acestea de regulă mortale. Fumul de *beriliu* determină de asemenea o pneumonită fibrozantă acută, insidioasă, cu membrane hialine în alveole, manifestată clinic și radiologic la cîteva săptămîni sau luni de la expunere. Fibroza progresează numai dacă expunerea continuă. Forma *cronică* a beriliozei este mai frecventă și mai gravă. Ea afectează plămînii, ganglionii, ficatul, splina, miocardul, pielea, mușchii și pleura, leziunea caracteristică fiind un granulom necazeificant, similar dar nu identic cu cel sarcoidotic, care evoluează spre fibroză difuză.

Oxigenul administrat în concentrații mari, mai ales prin intermediul dispozitivelor de ventilație asistată, poate determina efecte toxice caracterizate prin edem, necroza pneumocitelor de tip I, infiltrație celulară predominant limfocitară a interstițiului și formare de membrane hialine în alveole, leziuni care pot conduce în circa două săptămîni de expunere, la fibroză interstițială difuză. Lezarea endoteliului capilar este constantă și intensă.

Inhalarea de *bioxid de azot, acid azotic, nitrați* etc. în mediul industrial sau în silozuri de cereale (bi- și tetraoxid de azot în „boala insilozatorilor“) se poate solda cu manifestări acute grave de edem pulmonar toxic letal sau printr-un tablou particular cu evoluție trifazică (edem pulmonar și bronșiolită acută — rezoluție clinică și latență de 2—5 săptămîni — bronșiolită febrilă fibrozantă cu tablou radiologic pseudomiliar). Vindecarea se realizează cu sechele de tip obstructiv și bronșiectatic sau prin fibroză interstițială difuză.

Alte noxe chimice inhalatorii fibrogene citate în literatură sînt fumul de clorură de zinc (fibroză interstițială acută), sprayurile pentru păr (pneumonite granulomatoase, cu sau fără fibroze reziduale).

c. Unele substanțe toxice *ingerate*, cum sînt *kerosenul*, sau ierbicidul *paraquat* (derivat de amoniu cvaternar), determină intoxicații acute cu potențial fibrogen marcat la nivelul plămînului.

d. Fibrozele pulmonare interstițiale difuze *medicamentoase* constituie un capitol nou și încă insuficient explorat al patologiei iatrogene. Un grup numeros de medicamente, printre care pot fi citate Bleomicina, Busulfanul, Ciclofosfamida, Heroina, Hexametoniul, Hidantoida, Hidralazina, Mecamilamina, Melfalanul, Methotrexatul, Methisergidul, Nitrofurantoinul, Sulfamidele, Isoniazida ș.a., determină cu o frecvență variabilă de la un medicament la altul, dar de regulă după administrări prelungite, reacții adverse care conțin o componentă mai mult sau mai puțin exprimată (deseori numai în planul parametrilor explorării funcționale respiratorii) de fibroză interstițială pulmonară difuză. Mecanismele patogenice invocate sînt lezarea directă a epiteliului alveolar și/sau endoteliilor vasculare precum și reacțiile autoimune (sindroame lupice înregistrate după administrarea de hidralazină, isoniazidă, difenilhidantoină, sulfamide, ș.a.)

e. *Radiațiile ionizante*. Expunerile la radiații ionizante și în special radioterapia cu energii înalte poate determina inițial edem alveolar și lezări severe ale endoteliului capilar și epiteliului alveolar cu formarea de membrane hialine urmate de edificarea unei pneumonite interstițiale de iradiație, care conduce la fibroză parietoalveolară sau focală densă. Leziunile nu apar constant și sînt legate de doza de energie radiantă și de reactivitatea individuală nespecifică și specifică (procese autoimune).

f. *Pulberile anorganice* și în special *cărbunele, azbestul* și *siliciul* sînt cunoscute ca avînd un potențial fibrogen marcat datorit acțiunii lor iritante cronice, asociată după unele opinii — cu mecanisme autoimune fapt sugerat de frecvența semnificată a evidențierii factorului reumatoid și anticorpilor antinucleari.

g. *Pulberile organice. Alveolitele alergice* al căror stadiu cronic se caracterizează prin fibroză pulmonară difuză asociată cu fibroză focală au un mecanism imunologic complex la care participă formarea de complexe imune, activarea complementului pe calea alternă, sensibilizarea limfocitelor T ş.a. în asociaţie cu inflamaţia provocată de natura de corp străin particulat al antigenului.

Praful industrial de *policlorură de vinil* produce la cei expuşi leziuni granulomatoase şi modificări pulmonare fibrotice cu răsunet funcţional respirator, asociate cu leziuni vasculare periferice, cutane şi hepatice.

h. *Alte fibroze pulmonare difuze de cauză cunoscută* sînt: datorate creşterii presiunii hemodinamice în atriul stîng (ex.: stenoza mitrală cu edem pulmonar cronic evoluînd spre organizare), şocului („plămînul de şoc"), uremiei ş.a.

B. *Forme evolutive.* PIF pot fi împărţite în forme acute, subacute şi cronice. În prima categorie se grupează PIF cu debut *acut* care evoluează către deces în cîteva săptămîni, avînd ca principale manifestări: cianoza şi dispneea cu alură progresivă şi lipsa de răspuns la măsurile terapeutice uzuale. Reunite în aşa-numitul „sindrom de suferinţă, respiratorie al adultului" (Adult Respiratory Distress Syndrome) (34), afecţiunile din această categorie au cauze variate: traumatisme toracice, infecţii septicemice, şoc („plămîn de şoc"), embolii grase, pneumonii virale, inhalare de agenţi iritanţi ş.a.) care determină prin mecanisme multiple şi numai parţial cunoscute, edem interstiţial şi alveolar („plămîn umed") şi atelectazie focală. Printre aceste mecanisme, lezarea endoteliului capilar şi a pneumocitelor II par a fi cele mai importante. Plămînul devine rigid, suprafaţa de schimb gazos se reduce dramatic, iar şuntul dreapta-stînga anulează efectul corector al oxigenoterapiei. Examenul radiologic evidenţiază aspecte evocînd edemul pulmonar: imagine în „sticlă mată", umbre infiltrative dense confluente, care „îneacă" hilurile şi care cresc de la un examen la altul.

După aproximativ două săptămîni proliferarea fibroblastică interstiţială şi scleroza colagenă devin evidente la examenul necroptic sau la examenul clinic şi paraclinic al bolnavilor recuperaţi. În aceste cazuri fibroza are un caracter sechelar, stabil (45).

PIF *subacute* au drept prototip sindromul Hamman-Rich iar cele cronice PIF cronice descrise la „Forme clinice".

Diagnostic. În practica de rutină, diagnosticul de PIF este sugerat de asocierea dispneei de efort cu caracter progresiv cu modificări radiologice evocînd afectarea difuză a interstiţiului pulmonar. Explorarea funcţională pulmonară aduce precizări substanţiale stabilind natura restrictivă a procesului patologic şi, mai ales, evidenţiind perturbările caracteristice lezării interstiţiului pulmonar (rigiditate, transfer alveolocapilar deficitar, hipoxemie de efort etc.). Se conturează astfel diagnosticul de pneumopatie interstiţială difuză ale cărui particularităţi le poate diferenţia ancheta etiologică, studiul contextului clinic şi examenul histopatologic (bioptic).

Elementele de diagnostic menţionate formează o grupare tipică numai în formele evoluate, în care fibroza difuză domină tabloul; în formele precoce în care leziunile sînt dominate de diferitele stadii de alveolită, discordanţele sînt frecvente (dispnee cu imagine radiologică normală sau tablou radiologic încărcat în ciuda absenței simptomelor). Indiferent de forma în cauză, testele funcționale respiratorii furnizează criteriul diagnostic cel mai obiectiv și mai sensibil.

Diagnosticul *etiologic,* mai exact separarea PIF criptogenice de cele de cauză cunoscută și precizarea acestei cauze, necesită mai întîi o anchetă anamnestică minuțioasă, insistentă și dirijată în direcția identificării noxelor și stărilor morbide fibrogene înscrise în tab. I. Examenul obiectiv poate furniza în continuare indicații importante privind natura PIF (leziuni cutanate în lupusul eritematos sistemic sau sclerodermie, modificări articulare în artrita reumatoidă, adenopatii periferice în sarcoidoză, etc.). Datele radiologice au de asemenea un rol orientativ spre o anumită etiologie în funcție de topografia și aspectul leziunilor (tabelul V). În sfîrșit datele de laborator (tabelul V), în centrul cărora se află investigațiile imunologice, joacă un rol important în diagnosticul PIF criptogenice, autonome, dar mai ales asociate cu boli de sistem.

În unele cazuri, contextul edificat de datele clinice și examenele paraclinice uzuale permite concluzii diagnostice sigure (sclerodermie, plămîn cardiac, limfangită carcinomatoasă, pneumoconioză minerală ș.a.). În alte cazuri este indispensabilă aprofundarea examenului paraclinic prin investigații de finețe, practicabile numai în centre specializate (tabelul V), investigații care fac posibile abordarea unui cadru larg de eventualități etiologice. În sfîrșit, în numeroase cazuri biopsiile pulmonare prin minitoracotomie sau transbronșice se dovedesc indispensabile deși aportul lor diagnostic este încă controversat. Se recurge la biopsie pulmonară dacă afectarea plămînului apare ca izolată, fără coafectarea altor organe sau țesuturi. În pneumopatiile difuze de toate tipurile randamentul diagnostic al biopsiilor pulmonare deschise și al puncțiilor-biopsii transtoracice se ridică la 70—80%. Mai recent cîștigă aderenți tehnica biopsiilor pulmonare pe cale fibrobronhoscopică. Biopsiile pulmonare chirurgicale, deși mai traumatizante, oferă avantajul de a furniza fragmente tisulare suficient de mari pentru a putea fi studiate prin examen histologic clasic, eventual completat prin imunofluorescență, ultramicroscopie, examene mineralogice, bacteriologice și parazitologice. Șansa de a obține concluzii diagnostice este cu atît mai mare cu cît biopsia este practicată în stadii mai precoce. Dimpotrivă, în fibrozele avansate ireversibile biopsia este fie contraindicată, fie lipsită de interes (leziuni fibroase „anonime", lipsite de specificitate etiologică). Biopsia poate fi utilă pentru diagnosticul pozitiv și diferențial, nu însă și pentru evaluarea efectelor tratamentului.

Diagnosticul de *activitate*, urmărește evaluarea raportului dintre componenta inflamatorie și cea fibroasă a procesului patologic interstițial, în scopul de a obține indicații asupra răspunsului la terapia cortizonică și/sau imunosupresivă. Metodele disponibile sînt în prezent: biopsia pulmonară, lavajul bronhoalveolar și explorarea radioizotopică a plămînului cu Gallium 67.

Pe biopsiile pulmonare se poate compara gradul fibrozei cu cel al celularizării inflamatorii a interstițiului și lumenului alveolar, obținîndu-se informații precise asupra momentului evolutiv în care se află boala. Valoarea acestor informații este însă limitată de variațiile topografice ale tabloului histologic și mai ales de caracterul lor static, biopsiile pulmonare practicîndu-se de regulă numai o singură dată, fapt care a stimu-

Tabelul V

Elemente paraclinice de orientare în diagnosticul etiologic al pneumopatiilor interstițiale fibrozante

Examen	Rezultat	Orientare diagnostică
1. *Radiografie*		
a) Parenchim Localizare	apicală	silicoză tuberculoză
	mediotoracică	sarcoidoză histiocitoză X
	bazală	fibroză criptogenică colagenoze asbestoză
Aspect	sticlă mată	alveolită alergică proteinoză alveolară pneumonie descuamativă
	macronoduli miliară	silicoză sarcoidoză alveolită alergică tuberculoză
	Fagure de miere	histiocitoză X sclerodermie fibroză criptogenică
b) Pleură și diafragm	exsudat pleural	lupus eritematos sistemic
	calcificări și plăci fibrohialine	asbestoză
	rectitudine și angulație diafragmatică	
	pneumotorax	limfangiomiomatoză histiocitoză X
c) Ganglioni mediastinali	adenopatie hilară	sarcoidoză
	Ganglioni calcificați (coji de ou)	silicoză
d) Torace	geode osoase	histiocitoză X
	distensie	histiocitoză X limfangiomiomatoză neurofibromatoză
2. *Examene uzuale*		
IDR cu PPD 10 U bk în spută	negative	sarcoidoză
Sediment urinar	proteinurile și/sau hematurie	colagenoze vasculite sistemice
VSH	accelerată	colagenoze vasculite sistemice
	normală	sarcoidoză
3. *Examene specializate*		
a) Teste imunopatologice (autoanticorpi, factor reumatoid, complexe imune, crioglobuline, imunoglobuline)	pozitive	colagenoze fibroze criptogenice
b) Teste serologice de precipitare	pozitive	pneumopatii de hipersensibilitate

Tabelul V (continuare)

Examen	Rezultat	Orientare diagnostică
c) Lavaj bronhoalveolar numărătoare celulară	polinucleare	fibroză
	limfocite	sarcoidoză
	limfocite	pneumopatie de hipersensibilitate
Ultrastructură	corpi X	histiocitoză X
Studiu mineralogic	particule minerale	pneumoconioze
d) Examen oftalmologic	uveită	sarcoidoză
	sindrom „uscat“	colagenoză
e) Radiografii osoase (mîini-craniu)	osteită	sarcoidoză
	lacună	histiocitoză X
	calcinoză	sclerodermie
f) Radiocinematografie esofagiană	pozitivă	pneumopatie de deglutiţie
g) Capilaroscopie, Biopsie cutană	pozitivă	sclerodermie
h) Angiotensinconvertază	pozitiv	sarcoidoză pneumoconioză
i) Biopsii bronşice	granulom epitelioid	sarcoidoză
j) Biopsii pulmonare		sarcoidoză tuberculoză pneumoconioze minerale fibroză nespecifică etc.

* Adaptare după Lacronique şi colab. (22).

lat în ultimii ani studiul altor metode, neagresive şi repetabile. Dintre acestea s-au demonstrat utile lavajul bronhoalveolar, care a evidenţiat drept trăsătură caracteristică a PIF idiopatice active creşterea procentului granulocitelor neutrofile în lichidul de lavaj recuperat şi scintigrafia pulmonară cu ^{67}Ga care indică o hiperfixare pulmonară a radionuclidului la cazurile din categoria menţionată (42,27). Indexul scintigrafic al fixării ^{67}Ga se află într-o corelaţie semnificativă cu gradul celularizării interstiţiului şi lumenului alveolar şi cu proporţia de neutrofile în lichidul de lavaj bronhoalveolar (27).

Evoluţie şi prognostic. Evoluţia *PIF* variază în limite extrem de largi, în funcţie de natura cauzei primare şi de reactivitatea organismului gazdă. În *PIF* acute („sindromul suferinţei respiratorii acute a adultului“), se apreciază că instituirea în timp util a măsurilor de terapie intensivă (vezi capitolul „Tratament“) poate salva aproximativ 50% din pacienţi (34). La cazurile care au supravieţuit peste două săptămîni necropsia a evidenţiat amorsarea procesului de fibroză pulmonară interstiţială (45). În *PIF* criptogenice, unii pacienţi mor în 6—12 luni (sindrom Hamman-Rich), în timp ce alţii trăiesc, cu modificări radiofuncţionale severe, dar staţionare, 15—30 ani, sau mai mult (40). Supravieţuirea medie nu depăşeşte însă, la această categorie de bolnavi, 5 ani (38). În sarcoidoză, circa 20% din pacienţi ajung în stadiul de fibroză, dar numai la 10% procesul are caracter progresiv și letal. Aceleași variații imprevizibile ale evoluției se înregistrează și în pneumoconiozele minerale. În cazuri relativ rare s-au descris rezoluții spontane.

Tratament. Tratamentul *PIF* vizează în formele acute ale bolii combaterea insuficienței respiratorii care pune viața bolnavului în pericol iar în fazele subacute sau cronice influențarea fenomenelor inflamatorii și imunologice care constituie substratul patogenic al procesului fibrogen. Alegerea regimului terapeutic trebuie adoptată individual, în funcție de etiologie, vîrstă, durata și gravitatea bolii, gradul de progresiune, aspectul histiologic și riscurile terapeutice ce ar putea apare.

Formele acute ale *PIF* („Forme clinice“) reprezintă urgențe respiratorii și sînt de competența serviciilor de terapie intensivă. Cauza primară a „plămînului umed“ (șoc, infecție, embolie, inhalare de gaze iritante etc.) va fi combătută prin măsuri adecvate, urmărind suprimarea durerii, redresarea tensiunii arteriale și diurezei, tratamentul infecției, asigurarea schimbului gazos alveolocapilar etc. Administrarea de lichide va trebui condusă cu prudență pentru a evita agravarea edemului pulmonar, alveolar și interstițial, risc accentuat de hiperpermeabilitate capilară pulmonară preexistentă. S-a recomandat administrarea combinată a soluțiilor de albumină hiposalină cu un diuretic energic (Furosemid, 20—40 mg intravenos) pentru a îndepărta excesul de apă din plămîni și a stimula diureza. Oxigenoterapia, folosind concentrații nedepășind 60%, pentru a evita leziunile toxice ale parenchimului pulmonar, trebuie aplicată sistematic și precoce. Intubarea și asistarea mecanică a ventilației este de regulă necesară, agravarea hipoxemiei neputînd fi împiedicată prin oxigenoterapie simplă. Pentru a fi eficientă, ventilația asistată trebuie să creeze presiuni pozitive la sfîrșitul expirației (pozitive end-expiratory pression), care acționează ameliorînd complianța pulmonară, prevenind colapsul alveolar generator de microatelectazii și reducînd șuntul sanguin intrapulmonar (34).

Corticoterapia folosind doze mari de corticoizi administrate intravenos (metilprednisolon, hidrocortizon hemisuccinat ș.a.) este larg aplicată, deși asupra indicațiilor și utilității ei nu există încă un acord unanim.

În formele *subacute* și *cronice* ale *PIF* primitive, corticoterapia este singurul tratament a cărui acțiune supresivă asupra proceselor patologice prefibrotice a fost demonstrată. Potrivit experienței generale dozele uzuale medii de Prednison (20—40 mg/zi) sînt de o utilitate îndoielnică, rezultate semnificative neputîndu-se obține decît cu doze mari (1—2 mg/kg/zi). Doza inițială este menținută 1—2 luni, apoi redusă progresiv pînă la 1/4 mg/kg/zi. Tratamentul trebuie, în general, prelungit pînă la cel puțin un an. Oprirea evoluției este obținută în 20—30% din cazuri, dar poate fi crescută pînă la 50% prin asociere cu Azathioprin sau cu D-Penicilamina, prima asociere fiind mai săracă în reacții adverse.

Corticoterapia este lipsită de efect asupra fibrozei constituite astfel încît rezultatele terapeutice sînt cu atît mai bune cu cît leziunile sînt mai recente și cu cît faza inflamatorie a procesului a generat mai puțină fibroză interstițială.

Se admite că tratamentul trebuie rezervat cazurilor la care boala are evoluție progresivă, demonstrată prin agravarea simptomelor tabloului radiologic și mai ales a indicatorilor funcțional respiratori. Dimpotrivă la cazurile stabile (unele *PIF* rămîn staționare ani sau chiar decenii) tratamentul este inutil și riscant (efecte secundare medicamentoase) (40).

Se admite de asemenea că șansa succesului terapeutic este cu atît mai mare cu cît stadiul bolii este mai puțin avansat, tratamentul adresîndu-se unor leziuni încă reversibile. În această categorie intră cazurile la care predominanța fenomenelor prefibrotice față de fibroză poate fi demonstrată prin caracterele contextului radioclinic și funcțional-respirator (cazuri recente, progresive, cu anomalii radiologice și funcționale discrete sau moderate) și / sau prin histopatologia biopsiilor pulmonare (celularizare intensă a lumenului și peretelui alveolar cu fibroză interstițială redusă ori moderată), examenul lichidului de lavaj bronhoalveolar (procentaj crescut de polinucleare neutrofile și de IgG), scintigrafia cu Galliu 67 (fixare crescută la nivelul plămînului), examene imunologice (creștere a complexelor imune circulante) ș.a.

Dintre formele anatomice ale PIF primitive pneumonia interstițială descuamativă este cea care răspunde cel mai bine la corticoterapie și are cel mai bun pronostic (pînă la 60% ameliorări). Dimpotrivă în forma „murală“ a PIF primitive, ameliorările se obțin mult mai rar (10—15% din cazuri).

Urmărirea eficacității tratamentului are drept principal criteriu examenul funcțional respirator (PaO_2, gradientul $A\text{-}aO_2$ la efort, TL_{CO}, coeficientul de retracție pulmonară) și indicatorii activității procesului fibrogen (v. mai sus). Examenul radiologic dă informații cu atît mai puțin concludente cu cît gradul remanierii parenchimului pulmonar este mai avansat. Rezultatul terapeutic trebuie controlat prin reexaminări periodice la interval de 1—3 luni.

În formele avansate, cu insuficiență pulmonară cronică severă, singura soluție terapeutică este oxigenoterapia continuă, în spital, sau unde există posibilități, la domiciliu (butelii de oxigen sau dispozitive de concentrare sau îmbogățire a aerului în oxigen).

Tratamentul *imunodepresor* cu azathioprină (Imuran) în doze de 100—200 mg/zi a fost încercat în cazurile la care corticoterapia s-a dovedit ineficace, sau la care ea a fost fie contraindicată, fie rău tolerată. Unii autori au propus asocierea sistematică a corticoizilor cu azathioprină (9). Experiența încă redusă, acumulată pînă în prezent este insuficientă pentru a permite concluzii definitive. Se citează însă cazuri cu ameliorări sau stabilizări radiologice și funcționale.

Tratamentul cu medicamente „antifibrozante“ nu a dat rezultate constante, fapt în parte explicabil prin structura neomogenă a loturilor de bolnavi tratate. D-penicilamina (750—2 400 mg/zi), substanță cu acțiune în metabolismul colagenului, poate conduce în condițiile unei administrări prelungite (peste un an) la ameliorări în 25—30% din cazuri (23). Reacțiile adverse sînt însă frecvente (pînă la 50% din cazuri), iar tratamentul este costisitor. Spironolactona (100—200 mg/zi) a fost de asemenea aplicată în PIF în intenția de a influența fibroza, de a combate edemul interstițial și de a ameliora perfuzia pulmonară. Rezultatele raportate menționează ameliorări clinice semnificative, creșterea volumelor pulmonare, dar fără modificarea tulburărilor de difuziune (41).

Citostaticele (ciclofosfamida în doză de 3 mg/kg corp/zi) s-au dovedit utile în unele cazuri care răspundeau numai la doze inacceptabil de mari de corticoizi (40).

BIBLIOGRAFIE

1. **Basset Fr., Corrin B., Spencer H., Lacronique I., Roth C., Soler P., Battesti I. P., Georges R., Chrétien J.** — Pulmonary histiocytosis X, Amer. Rev. resp. Dis., 1978, **118**, 811—820.
2. **Basset Fr., Soler P., Bernaudin I. F., Turiaf J.**, Contribution of the electron microscopy to the study of interstitial pneumonias, Progr. Resp. Res., 1975, 8, 45—58.
3. **Bulla Al., Eskenasy Al.** — Contribution to the histopathology of pulmonary reactions determined by the pollen of Pinus Silvestris, Acta tuberc. scand., 1964, 45, 271—280.
4. **Carrington C. B., Liebow A. A.** — Lymphocytic interstitial pneumonia, Amer. I. Path., **48**, 36a, 1966.
5. **Chrétien J.** — Introduction. Fibroses interstitielles pulmonaires diffuses, Revue Prat., 1980, **30**, 3 295—3 300.
6. **Cordier J. F., Touraine R.** — Les fibroses interstitielles diffuses pulmonaires de nature iatrogène, Rev. Prat., 1980, **30**, 3375—3382.
7. **Cristea M., Galbenu P., Amzar E.** — Sindrom Hamman-Rich, Ftiziologia, 1966, 15, 81—88.
8. **Deodhar S. D., Bhagwat A. G.** — Desquamative interstitial pneumonia-like syndrome in rabbits experimentally induced by Freund adjuvant, Arch. Path., 1967, **84**, 54—78.
9. **Duroux P., Simmoneau G., Cerrina I., Salmona J. P.** — Traitement des fibroses interstitielles diffuses, Rev. Prat., 1980, **30**, 3393—3398.
10. **Duțu Șt., Teodorescu Exarcu** — Fiziologia și fiziopatologia respirației, Ed. medicală, București, 1978.
11. **Eskenasy Al.** — Fibroză pulmonară prin reacții subintrante de hipersensibilitate la tuberculoproteină. Ftiziologia, 1971, **20**, 25—32.
12. **Eskenasy Al.** — Morphogenesis and pathogenesis of chronic lung diseases. V. Dynamics of experimental pulmonary granulomata, Rev. Roum. Med. Int., 1973, **10**, 501—507.
13. **Eskenasy Al., Stoica Eliza** — Diferențierea celulelor mezenchimale pulmonare. II. Acțiunea Tweenurilor asupra mezenchimului pulmonar. Morfol. norm. patol., 1969, **14**, 227—233.
14. **Eskenasy Al., Ionescu Jeana** — La différentiation des cellules mésenchymales pulmonaires. I. La réaction des endotheliums des capillaires pariéto-alveolaires aux macromolecules, Rev. roum. Cytol., 1969, 6, 57—63.
15. **Felson B.** — Disseminated Interstitial Disease of the Lung, în: Frontiers of Pulmonary Radiology, (sub red.) M. Simon, E. J. Potchen, M. Le May, Grune—Stratton New York, London, 1969, 154—173.
16. **Fraser R. G., Paré J. A. P.** — Diagnosis of Diseases of the Chest Saunders Company W. B. — Philadelphia—London—Toronto, 1970.
17. **Gadek J. E., Kelman J. A., Fella G., Weinberger S. E., Horowitz A. L., Reynolds H. Y., Fulmer J. D., Crystal R. G.** — Collagenase in the lower respiratory tract of patients with idiopathic pulmonary fibrosis, New Engl. J. Med., 1979, **301**, 737—742.
18. **Gaensler E. A., Goff D. M., Prowse C. M.** — Desquamative interstitial pneumonia, New Engl. J. Med., **274**, 113—128, 1966.
19. **Gross P.** — The Concept of the Hamman-Rich Syndrome. A Critique, Amer. Rev. resp. Dis., 1962, **85**, 828—832.
20. **Hamman L., Rich A. R.** — Acute diffuse interstitial fibrosis of the lung, Bull. Johns. Hopkins Hosp., 1944, **74**, 177—212.
21. **Heard B. E.** — Pathology of Interstitial Lung Diseases with Particular Reference to Terminology, Clasification and Trephine Lung Biopsy, Chest, 1976, **69**. 2, suppl. 252—253.

19.

BOLILE SURFACTANTULUI ALVEOLAR

Surfactantul, secreție lipoproteică a unor celule alveolare constituie un factor de primă importanță în mecanica respiratorie. Prin capacitatea sa de a scădea tensiunea superficială întinzîndu-se pe toată suprafața respiratorie, într-un strat de 200—300 Å, surfactantul asigură menținerea deschisă a sacului alveolar chiar și în expirația cea mai forțată, acesta fiind momentul cel mai critic, cu tensiunea cea mai crescută, din întregul ciclu respirator.

După Clements (4) complexul surfactant se compune din 41% dypalmithoil-lecitină, 25% palmithoil-myristhyl-lecitină monoenoică, 5% phosphatidyl-ethanolamină, 4% gliceride, 4% phosphatidyl-serină, 2% lyzolecitină, cîte 1% sphingomyelină și acizi grași, 9% proteine și 8% colesterol. Proteinele din complexul surfactant fac parte din clasa mucopolizaharidelor agregate cu albumine.

Faza lipidică a surfactantului se dezvoltă în corpusculii lamelari osmofili ai pneumocitelor de tip II, în timp ce mucoproteinele în celulele de tip Clara. Joncțiunea acestora cu lipidele, amintite mai sus, are loc la suprafața pneumocitelor de tip I. Nu se cunoaște exact rolul acestora în amintitul proces de complexare (9).

Neergaard (11) a avut fructuoasa idee de a compara plămînul cu un fagure în care aerul alveolar reprezintă faza gazoasă, iar septul interalveolar — faza lichidă. Observînd diferențe între presiunea necesară umplerii cu apă sau cu aer a unui plămîn izolat de animal, el a putut demonstra existența unui scăzător de tensiune, chiar înainte de a-l izola din supernatantul spumos al unui plămîn triturat. Lipsa surfactantului pune plămînul în situația de a nu putea reține aerul rezidual, fapt care ar duce la o atelectazie rapidă prin închidere alveolară.

Surfactantul începe să apară din săptămîna 22—24 a vieții embrionale, atingînd maximul în săptămîna 29—30. Principalele elemente tensioactive sînt: phosphatidyl-ethanolamina și palmithil-myristhyllecitină, substanțe ușor degradabile în condiții de hipoxie, acidoză, colaps cardiovascular, hipotermie și hipoglicemie, sau prin gaze toxice. În mod normal, maturizarea alveolară e terminată în săptămîna 35. Evacuarea lichidului ce umple plămînul în timpul vieții intrauterine se face pe cale limfatică în momentul primelor respirații.

Printre bolile care pot fi puse în legătură cu modificările de surfactant figurează boala membranelor hialine la copil și adult, proteinoza și microlitiaza alveolară. Astmul bronșic, emfizemul distrofic și bronșita cronică implică și ele modificări de surfactant, pe care unii le consideră ca un efect secundar ai unor agenți etiologici foarte diferiți. La copii surfactantul este destul de slab reprezentat, motiv pentru care toate pneumopatiile inflamatorii ale copilului au o vădită tendință la realizarea de atelectazii (1).

19.1. SUFERINȚA RESPIRATORIE PRIN MEMBRANE HIALINE A NOU-NĂSCUTULUI

Definiție și caracteristici: Maladia este cunoscută și sub multe alte denumiri: insuficiența respiratorie idiopatică precoce a noului născut, pneumopatia cu membrane de Vernix, pneumopatia cu membrane hialine a noului născut etc. Este vorba de o pneumopatie apărută după 2—3 ore de viață și respirație normală sub forma unei insuficiențe respiratorii progresive și foarte grave, ce poate fi pusă în legătură cu tulburările producției de surfactant.

Aerul alveolar dispare foarte iute în urma colabării peretelui acestuia, iar redeschiderea nu mai poate avea loc, rezistența maximă ce i se opune fiind proporțională cu elasticitatea retractilă a plămînului.

Patogenie: Pentru a înțelege patogeneza acestei maladii trebuie să subliniem faptul că apare cu precădere la prematuri născuți din mame diabetice. Alte momente patogenetice mai importante sînt: prezența de malformații cardiace cu stază pulmonară, acidoza respiratorie, hipoxia și hipercapnia, reacții imunologice acute și autoagresive de origine virotică, prematuritatea, defectele de fibrinoliză, operația cezariană etc. În viața intrauterină plămînul inclusiv traheea, sînt umplute cu un lichid de secreție bronhopulmonară, ce are contigente directe cu lichidul amniotic. El conține cantități mari de phospholecitină.

După Ivemark (6) rolul principal îl joacă dis-sincronizarea transformărilor pulmonare care încep din săptămîna a 23-a, a 24-a și culminează cu ultimele 3 zile înainte de naștere, cînd proporția de surfactant saturează tot volumul de secreție pulmonară, iar celulele care l-au produs, foarte abundente în timpul vieții intrauterine dispar prin citoliză, pentru a face loc înmulțirii pneumocitelor de tip I, necesare schimburilor gazoase. Cauze incomplet identificate duc la coagularea în masă a detritusului cu adaos de fibrinogen de diferite origini. Așa se nasc membranele hialine. Potrivit altor păreri factorul primar ar fi o vasculită capilară de origină hipoxică (imunoautoagresivă, virotică), care ar da naștere la o pneumopatie inflamatorie fibrinoidă.

După Chu (2, 3) și Lauweryns (8) hiperkapnia și hipoxia produc un stress șocant cu o supraactivitate a sistemului simpatic, cu atît mai gravă cu cît cathechol-methyltransferaza lipsește. Capilarele se dilată în mod reflex pentru a favoriza difuziunea gazelor în condițiile unui flux încetinit. Se accentuează fuga de proteine și de lichid în compartimentul interstițial. Uneori apar și hemoragii.

Prematuritatea nu este o condiție sine qua non pentru că boala poate să apară și la copii născuți la termen și mai ales la cei născuți prin operație cezariană de la mame diabetice. La ultimii, eliminarea lichidului pulmonar este incompletă.

A fost incriminat de asemenea un defect de fibrinoliză (10) și un efect antiedemațiant al surfactantului (4).

Morfopatologie: Plămînul copiilor morți de boala membranelor hialine are un aspect neaerat, brun închis, amintind hepatizația roșie din pneumonie. Alături de cîteva alveole, încă deschise, se pot vedea altele pe cale de dispariție, umplute cu o magmă, în care numeroși corpusculi osmiofili permit identificarea originii acestora, fiind vorba de pneumocite de tip II, ce ar fi trebuit să fie eliminate după ce și-ar fi vărsat conținutul lor de surfactant. În aceste condiții deascvamarea are loc pe lîngă puțin surfactant ce duce la atelectazie, hipoxie, iar pneumocitele de tip II se necrozează, se coagulează și se acoperă de fibrină.

La microscopia optică membranele hialine constituie un material amorf care căptușește pereții alveolari denudați și unele din căile respiratorii. Unele alveole sînt umplute cu sînge, dar hemoragii se găsesc și în interstițiu. Vasele limfatice sînt dilatate și celulele endoteliale ale capilarului sînt edemațiate (12).

Tablou clinic: sindromul cu membrane hialine, cu maximă frecvență la feții născuți după 30—38 săptămîni, apare la 2—3 ore după naștere, după o perioadă de respirație relativ normală. Tahipnea se ridică pînă la 60 respirații pe minut. Resuscitarea nu aduce decît o ameliorare temporară. Aspectul clinic al insuficienței respiratorii este caracterizat prin tiraj intercostal și xifoidian și balans toracoabdominal. Culmea gravității poate fi atinsă în 1—2 zile, tirajul se accentuează, la fel și cianoza.

Aerosolizarea cu surfactant executată imediat după naștere la prematurii periclitați de această boală, nu dă nici un rezultat, ceea ce pune, pentru unii sub semnul întrebării rolul etiologic al surfactantului, păstrîndu-și însă neștirbit rolul său patogenetic.

Terapia cu surfactant nu dă rezultate nici după instalarea bolii. Odată cu starea de șoc și de ileus paralitic precedată de insuficiență hepato-renală și cerebro-corticală, situația devine foarte gravă, iar moartea se instalează destul de des.

Față de situația tragică din trecut, respirația asistată, reanimarea modernă cu oxigenoterapie și corticoterapie au ameliorat mult prognosticul. Dacă nou-născuții supraviețuiesc 2 zile, șansele de supraviețuire cresc.

Forme clinice: Există și forme clinice de boală cu apariția la copii mai mari, chiar și la adulți în intoxicațiile cu gaze de luptă iritative, sau în caz de oxigenoterapie neadecvată.

La o parte din cazurile vindecate se dezvoltă o fibroză pulmonară progresivă, confirmată bioptic și cunoscută sub numele de sindromul Farber-Wilson (5).

Examene paraclinice: Radiografia executată pe parcurs pune în lumină un desen granulat și difuz. Conturul cardiac și diafragmatic este șters din cauza unui transudat aproape întotdeauna prezent.

Diagnosticul pozitiv se intemeiază pe punerea în evidență a cauzelor favorizante: prematuritatea, diabetul matern, operația cezariană, lipsa de efect a respirației în oxigen, tahipneea, prezența de tiraj și de balans toraco-abdominal, bătăile aripilor nasului și absența zgomotelor respiratorii. Riscul de apariție a suferinței respiratorii poate fi determinat dozînd raportul dintre lecitină, sfingomielină și creatinină din lichidul amoniotic obținut prin punctat (4). Dacă raportul depășește cifra de 2 sau 2,5 apariția bolii este puțin probabilă. Ea este iminentă la 0,5.

Diagnosticul diferențial trebuie să elimine pneumoniile septice și virale postnatale, forma infiltrativă a mononucleozei, insuficiența respiratorie prin pneumotorax spontan, hernie diafragmatică, malformațiile cardiace congenitale, encefalopatie hemoragică consecutivă traumatismului nașterii, sincopa respiratorie inițială. În ultima, respirația normală ce precede instalarea bolii cu membrane hialine, lipsește.

Prognosticul: Cu cît boala durează mai mult și se agravează mai rapid, cu atît și prognosticul este mai bun. Frecvența și gravitatea bolii crește odată cu prematuritatea.

Evoluția și complicațiile: Printre complicații mai cităm: pneumoniile secundare pe care o oxigenoterapie intempestivă le poate agrava foarte mult, precum și insuficiența acută a ventriculului drept.

Tratamentul se realizează prin corticosteroizi (betametazone), temporizarea travaliului, ceea ce permite maturizarea alveolară cu înmulțirea pneumocitelor de tip I. Toate acestea au ca urmare o mai abundentă producție de surfactant natural, necesar în clipa trecerii în numai cîteva secunde de la respirația prin placentă la respirația pulmonară.

Tratamentul curativ trebuie să asigure în primul rînd oxigenarea normală, evitîndu-i efectul toxic. În acest scop se aplică un amestec adecvat cu bioxid de carbon în mod discontinuu, dar cu oarecare presiune pentru a evita atelectazia. Se utilizează un respirator care preia ritmul, chiar abia schițat al ventilației naturale. El poate fi aplicat numai la nou-născuții întrecînd 1 500 g. Hipotermia trebuie combătută cu orice preț. Pentru rehidratare se recomandă soluția bicarbonatată de 3—4 mEv/kilo corp. Se mai administrează antibiotice de spectru larg (Gentamicină, Vibramicină etc.). Două-trei zile de corticoterapie prenatală par a preveni boala.

19.2. PROTEINOZA ALVEOLARĂ

Definiție. Proteinoza alveolară (p.a.) se caracterizează prin acumularea în alveolele pulmonare de mucopolizaharizi precipitanți și de lipoproteine destinați complexării constituenților surfactantului alveolar. Din motive insuficient elucidate acest proces de complexare nu are loc, ceea ce duce la precipitarea și acumularea de material colorabil cu acid periodic Schiff (PAS) în cupele de biopsie pulmonară, odată cu alterarea funcției de reglaj tensioactiv a suprafețelor alveolare. Acumularea de material granular bogat în lipide în alveole nu este asociată cu modificări inflamatorii interstițiale sau alveolare semnificative (5a).

Patogeneza: În 1965 Larson și Gordinier (7) au subliniat bogăția în fosfolipide a lichidului de proteinoză alveolară, făcînd propunerea să se schimbe numele afecțiunii în lipoproteinoză alveolară. Ei au mai constatat identitatea de conținut și de structură biochimică a acestor lipide cu cele aflate în pneumocitele de tip II ale nou-născuților, precum și cu surfactantul izolat de la copiii mici.

Din punct de vedere patogenetic este vorba, fie de o defecțiune în descuamarea pneumocitelor granuloase, fie de o tulburare în maturarea biochimică a produșilor acestora. Rezultatul este o alterare a funcției tensio-reductoare a surfactantului.

Unii autori consideră proteinoza alveolară ca o mucolipoproteotezaurismoză PAS pozitivă. Ea survine cu o oarecare frecvență la persoane care prelucrează albumina de origine animală. Proteinoza alveolară mai poate fi realizată și experimental. Sensibilizarea cu adjuvant Freund complect provoacă prin repetare un fluid alveolar PAS pozitiv. Un proces similar se observă și după injecții i.v. de siliciu coloidal. Sacrificînd animalul, după o prealabilă repetare a injecției la o lună, se obține o proteinoză alveolară și în acest caz fluidul este PAS pozitiv. Cercetări recente, plecînd de la incidența mare a complicațiilor infecțioase pulmonare au stabilit existența unei deficiențe a funcției antibacteriene a macrofagelor alveolare.

Morfopatologie: Pe secțiunile pulmonare practicate la tineri morți de p.a. se pot vedea o alternanță de zone mai aerate cu altele mai puțin ventilate. Din punct de vedere histologic tabloul este dominat de prezența unor pneumocite granuloase grupate pe zone. Ele au în jurul nucleului un dispozitiv lamelar, nucleul central avînd o periodicitate de 300—350 Å. La periferia zonelor alterate se dezvoltă o alveolită cu macrofage. Sistemul lor Golgian, precum și citoplasma lor supraîncărcată cu vezicule lipidice caracterizează zona de trecere înspre țesutul normal. Aici pneumocitele granuloase sînt rare. Celulele libere găsite în alveole sînt predominant pneumonocite de tip 2 în diverse stadii de degenerare și macrofage alveolare.

Microscopia electronică arată în conținutul alveolar mase de lamele osmofile formînd un grilaj neregulat asemănător cu surfactantul, iar corpii sferici prezintă un aspect lamelar concentric ca și surfactantul intracelular al pneumocitelor II. Este vorba de un surfactant alterat cu trigliceride anormale. Expectoratul este PAS pozitiv, fapt neobservat în alte boli.

Tablou clinic: Boala se caracterizează prin dispnee, tuse productivă, cianoză, slăbire, hipocratism digital. Uneori apar și bronșite recidivante. Examenul fizic pulmonar poate fi normal.

Tabloul clinic este dominat de o insuficiență respiratorie acută și progresivă, mortală în 1/3 din cazuri.

Imunoglobulinele și lacticodehidrogenaza (LDH) sînt în general crescute. Scintigrama arată întinse zone reci la nivelul opacifierilor. Biopsia pune în evidență o încărcare alveolară prin substanțe granuloase PAS pozitive cu corpusculi ovalari foarte acidofili. Funcția respiratorie arată o hipoxemie severă cu un shunt arteriovenos de 7,8%. Adeseori apar complicații infecțioase, mai ales cu Nocardia, Candida, Cryptococus, dar și cu patogeni obișnuiți (Str. pneumoniae, stafilococul auriu).

Examen radiologic: Din punct de vedere radiologic proteinoza alveolară se prezintă sub forma unei hipertrofii a ambelor hiluri în chip de fluture cu un desen miliar în ambii plămîni, fără a putea obține niciodată o imagine net delimitată. O imagine similară găsim în orice plămîn de stază, respectiv în orice edem pulmonar. În caz de fibrotizare desemnul îmbracă forma unor benzi întretăiate și poate pune probleme la diagnostic diferențial cu fibrozele pulmonare, pneumoconiozele, sarcoidoza.

Diagnosticul pozitiv se pune pe baza expectorației PAS pozitive. Unii autori recomandă, pentru a întări certitudinea diagnosticului, executarea unei biopsii, care se colorează după Schiff. Pare utilă dozarea LDH, a colesterolului și a acizilor grași din ser.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut în primul rînd cu pneumonia interstițială degenerativă, cu microlitiaza alveolară cu plămînul intoxicat cu gaze de luptă sau cu oxigen, cu infecțiile fungice.

Tratamentul bronhodetergent pare a aduce o oarecare ameliorare. Spălătura pulmonară duce la o ameliorare rapidă care durează chiar și un an; jumătate dintre bolnavi recidivează, unii putînd totuși beneficia de o nouă spălătură. Spălăturile se realizează cu ser fiziologic, introdus în bronșia segmentare printr-o sondă Métras. Se pot face numai spălături unilaterale cu 10—30 ml lichid introdus într-un singur lob, apoi aspirat cu un motor aspirator. Procedeul se poate aplica în mod repetat de-a lungul mai multor perioade de timp, ținînd seama de necesitatea de a nu depăși frecvența de 2 spălături pe săptămînă.

19.3. MICROLITIAZA ALVEOLARĂ

Microlitiaza alveolară este o boală a alveolelor în care depunerile de calciu au loc în lipoproteinele PAS pozitive din surfactantul alveolar. Apare mai ales la copii care uneori au caracter familiar, și se localizează în general la lobii inferiori. Boala evoluează încet, în cîțiva ani spre o insuficiență respiratorie gravă.

Incrustarea cu calciu a leziunilor cu exces de surfactant are loc sub influența hormonului paratiroidan și a vitaminei D_2. Ea se realizează mai ales în mediu alcalin, putîndu-se demonstra prin hiperventilarea unui animal de experiență. Nu se cunosc la ora actuală detaliile mecanismului care duce la apariția unui surfactant alterat cu tendințe nete la recepționarea de calciu.

Tabloul clinic este cel corespunzător unei pneumopatii cronice, progresive, dar ireversibile „simptomul major“ fiind dispneea. Examenul radiologic pune în evidență calcificări miliare diseminate difuz în plămîni și care uneori pot conflua. Moartea se instalează în 2—3 ani. Morfopatologia este caracterizată prin prezența unor alveole umplute cu o masă calcaroasă, dar poroasă ce se fărîmițează între degete.

Nu există la ora actuală o metodă sigură de profilaxie.

20.

ANOMALIILE ŞI MALFORMAŢIILE CONGENITALE BRONHOPULMONARE

Înmulţirea şi perfecţionarea mijloacelor de investigaţie au arătat că anomaliile şi malformaţiile aparatului respirator sînt mult mai numeroase decît se credea. Unele interesează numai sistemul bronşic (bronhia traheală, dilataţia congenitală a traheei, stenozele bronşice congenitale), iar altele sistemul bronhic şi organele vecine (comunicările traheobronhoesofagiene). Cele mai multe şi mai importante însă afectează atît bronhiile, cît şi vasele şi parenchimul pulmonar (plămînul în oglindă, agenezia, aplazia hipoplazia şi sechestraţia), determinînd repercusiuni morfologice şi funcţionale deosebit de evidente.

Experienţa clinică a demonstrat însă, că unele afecţiuni considerate în trecut congenitale, pot fi şi cîştigate ca o consecinţă a unor afecţiuni apărute în cursul vieţii. În practică deci, sîntem adesea nevoiţi să apreciem dacă aceste afecţiuni sînt congenitale sau cîştigate, iar criteriile de care dispunem astăzi nu sînt suficiente pentru a face cu uşurinţă această diferenţiere. De aceea, în lipsa unui criteriu histologic sau anatomic de certitudine, încadrăm aceste afecţiuni în categoria malformaţiilor discutabil congenitale.

Frecvenţa anomaliilor şi malformaţiilor bronhopulmonare este dificil dacă nu chiar imposibil de stabilit. Această dificultate decurge din faptul că ele nu beneficiază de o depistare sistematică, nu au o simptomatologie clinică sau o expresie radiologică caracteristică, iar marea lor majoritate sînt compatibile cu o viaţă şi activitate relativ normală. Datele publicate în literatură sînt contradictorii şi se referă la malformaţiile tuturor organelor. Datele statistice din ultimii ani demonstrează însă că anomaliile şi malformaţiile umane ocupă în structura morbidităţii şi mortalităţii un loc din ce în ce mai important, în unele ţări ele fiind situate în primele 5—6 locuri.

Etiologie. Cauzele şi mecanismul de constituire a malformaţiilor sînt încă incomplet lămurite. Posibilitatea intervenţiei factorilor ereditari în determinarea malformaţiilor a fost de mult timp enunţată, dar este încă imposibil de definit, pe baza cunoştinţelor actuale, care este rolul acesteia în patologia pulmonară. Observaţii mai recente demonstrează că marea majoritate a tulburărilor de dezvoltare sînt rezultatul acţiunii factorilor externi asupra embrionului sau fetusului în timpul vieţii intrauterine. Dintre factorii incriminaţi fac parte: unele substanţe chimice şi medicamente, afecţiunile virale, iradiaţiile ionizante, diabetul, hiper- şi hipovitaminoza A, alimentaţia etc. fără să ştim cu precizie care este mecanismul prin care ei intervin în acest proces.

Ţinînd seama de varietatea afecţiunilor întîlnite în practică, de criteriile patogenice şi necesităţile didactice, bolile studiate au fost împărţite în două mari grupe: anomalii şi malformaţii bronhopulmonare sigur congenitale şi altele contestabil congenitale.

I. ANOMALII ŞI MALFORMAŢII BRONHOPULMONARE SIGUR CONGENITALE

20.1. SCIZURILE ŞI VARIAŢIUNILE SCIZURALE

Scizurile sînt şanţuri pe suprafaţa plămînului, care pătrund adesea pînă în regiunea hilului şi a căror număr, întindere şi orientare variază de la un subiect la altul.

Caracterele şi topografia clasică a scizurilor, aşa cum sînt ele observate la majoritatea indivizilor (marea şi mica scizură din dreapta, precum şi marea scizură din stînga) sînt bine cunoscute (fig. 20.1), şi sînt rezultatul unui proces evolutiv sau involutiv, în care intervin factori embriologici, mecanici şi fiziologici.

Adesea însă, deşi scizurile clasice există, ele sînt incomplete, datorită unei fuziuni mai mult sau mai puţin întinse a celor doi lobi vecini, parenchimul pulmonar fiind în aparenţă nedivizat, aşa cum am putut şi noi constata pe 200 plămîni examinaţi (tab. I). Această situaţie nu constituie o anomalie, ci doar o variaţiune a scizuraţiei normale.

Tabelul I

	I Scizuri complete (%)	II Scizuri incomplete (%)	III Fiziune limitată (%)
Marea scizură dreaptă	75	15	10
Mica scizură dreaptă	50	10	40
Scizura stîngă	65	25	10

ANOMALIILE SCIZURALE

a) *Absenţa completă a scizurilor* este excepţională. Holinger şi Lucien au publicat în literatură cîteva asemenea observaţii.

b) *Scizurile supranumerare* sînt relativ frecvente şi au fost descrise următoarele variante:

— În dreapta: o scizură scurtă care separă segmentul apical al lobului superior (fig. 20.2 a), o scizură care separă segmentul antero-intern de cel postero-extern al lobului mijlociu (fig. 20.2 b), o scizură orizontală posterioară care separă vîrful lobului inferior (fig. 20.2 c) și o scizură infracardiacă (fig. 20.2 d).

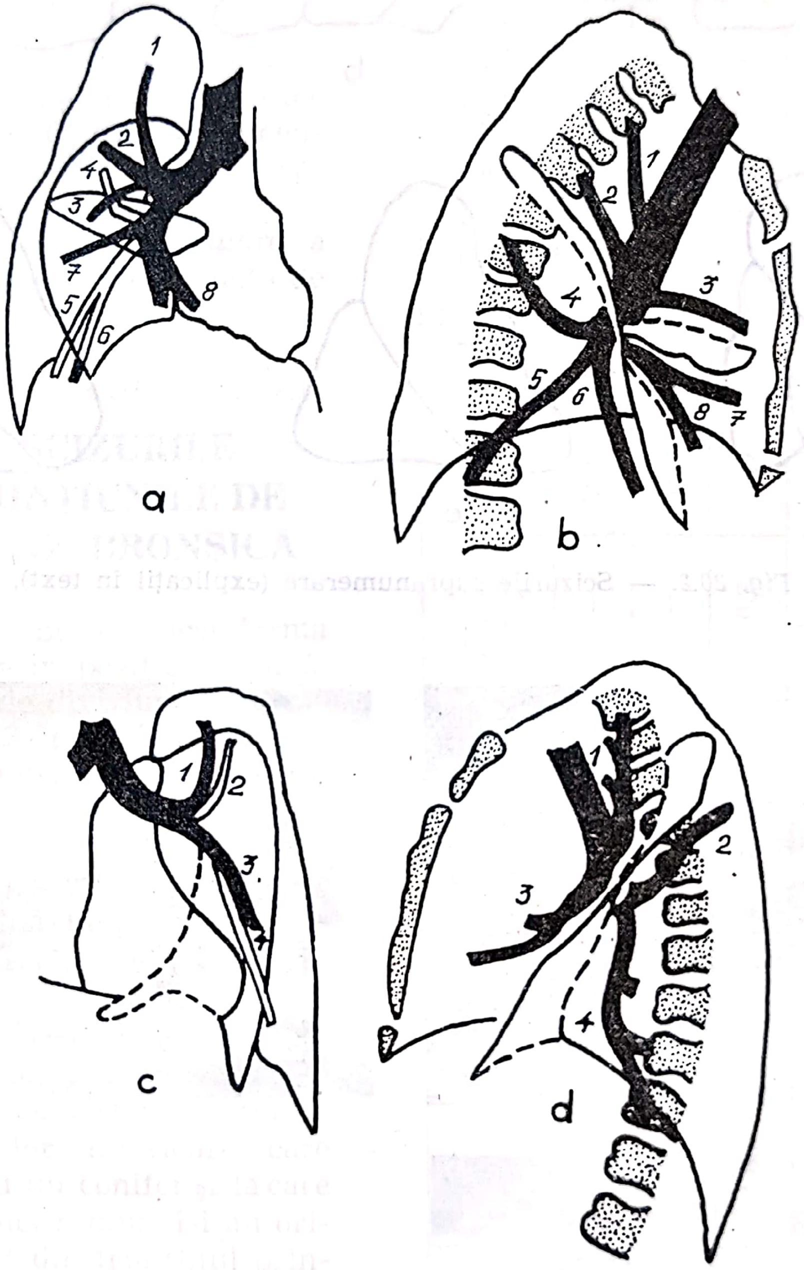


Fig. 20.1. — Distribuția schematică a bronhiilor și scizurilor interlobare din dreapta (a, b) și stînga (c, d). (După Bianco și Capurro).

În stînga: mica scizură stîngă sau scizura orizontală care separă lobul superior în două (fig. 20.2 e), o scizură care separă vîrful lobului inferior (fig. 20.2 f) și o scizură infracardiacă excepțional de rară.

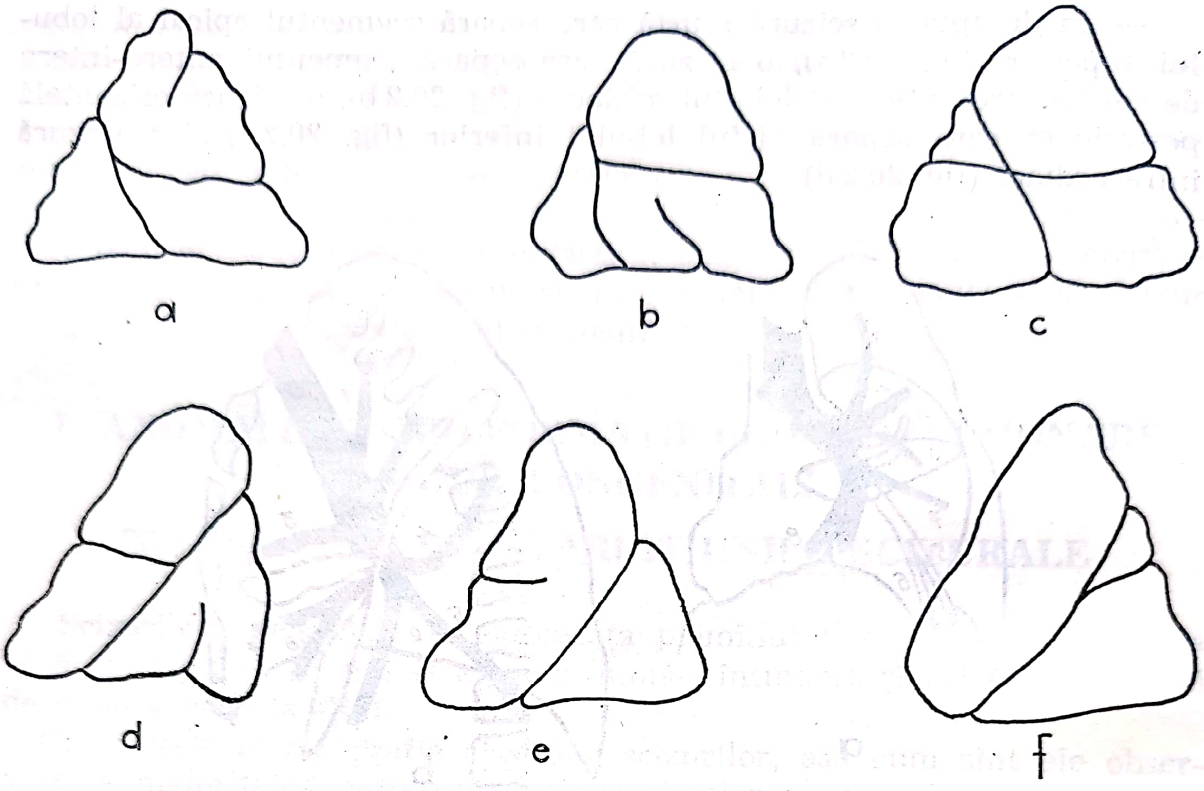


Fig. 20.2. — Scizurile supranumerare (explicații în text).

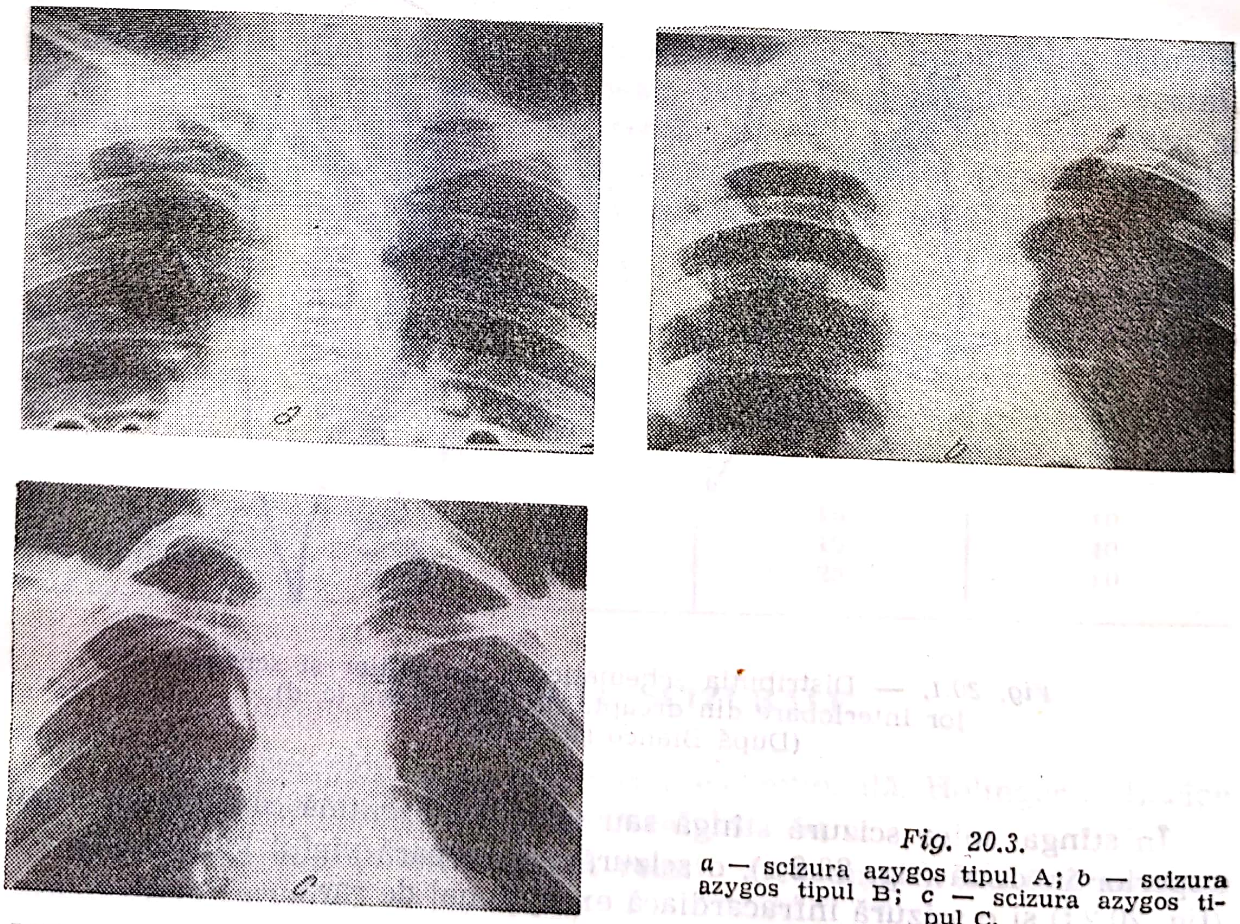


Fig. 20.3.
a — scizura azygos tipul A; *b* — scizura azygos tipul B; c — scizura azygos tipul C.

FALSE SCIZURI SUPRANUMERARE

Acestea sînt şanţuri săpate artificial pe suprafaţa plămînului, de către o venă azygos sau subclaviculară, cu un traiect anormal:

— *Scizura azygos* în cele trei variante descrise de Stibbe (tipul A, B şi C) (fig. 3), se constată în aproximativ 0,3% a cazurilor.

— *Scizura subclaviculară* a fost observată o singură dată de Monod.

20.2. SCIZURILE ŞI VARIAŢIUNILE DE DIVIZIUNE BRONŞICĂ

Sistemul bronşic are forma unui arbore în poziţie întoarsă, cu ramuri de diviziune de ordinul 1, 2, 3 etc. Fiecare din aceste ramuri se împart la rîndul lor în cîte 2, 3 sau 4 trunchiuri, care şi ele printr-o diviziune asemănătoare, vor prelungi pînă la periferia plămînului conductele necesare ventilaţiei întregului parenchim pulmonar. Acest mod de ramificaţie, caracteristic omului, se deosebeşte de sistemul bronşic al animalelor inferioare care seamănă cu un conifer şi la care cele mai mici ramuri îşi au originea direct din trunchiul principal, fără ramuri intermediare.

Modalităţile de diviziune bronşică sînt însă foarte variate. Aşa cum se exprimă Melnicoff „bronhiile variază în aşa măsură, încît nu este totdeauna posibil să găsim cele zece ramuri la

Tabelul II

	Număr cazuri	Număr ramificaţii												
		Lobară sup. dr.			Lobară medie		Lobară inf. dr.			Lobară sup. stg.		Lobară inf. stg.		
		2	③	4	②	3	4	⑤	6	②	3	3	④	5
Disecţii	20	25,0	65,0	10,0	100,0	—	30,0	65,0	5,0	75,0	25,0	20,0	70,0	10,0
Mulaje	16	25,0	68,8	6,2	100,0	—	31,3	62,5	6,2	81,2	18,8	18,8	75,0	6,2
Bronhoscopii	1 000	27,6	65,4	7,0	99,8	0,2	32,9	59,5	7,6	73,2	26,8	19,7	74,8	5,5
Bronhografii	420	29,7	63,2	7,1	99,6	0,4	40,1	54,7	5,2	78,0	22,0	18,6	73,8	7,6
Total	1 456	28,2	64,7	7,1	99,8	0,2	34,8	58,4	6,8	74,4	25,6	20,0	73,9	6,1

○ Tipul de ramificaţie cel mai frecvent.

dreapta și nouă la stînga acceptate de majoritatea autorilor; numărul lor este foarte diferit, fără să mai vorbim de faptul că aceeași regiune este adesea ventilată de ramuri dintr-o altă bronhie“. Aceste tipuri de diviziune se încadrează toate în limitele normalului, deoarece ele nu reprezintă decît variante de ramificație sau diferențe minime de poziție. De aceea vom rezerva termenul de anomalie numai pentru aspectele foarte diferite de cel anatomic tipic și care pot ridica probleme particulare de diagnostic.

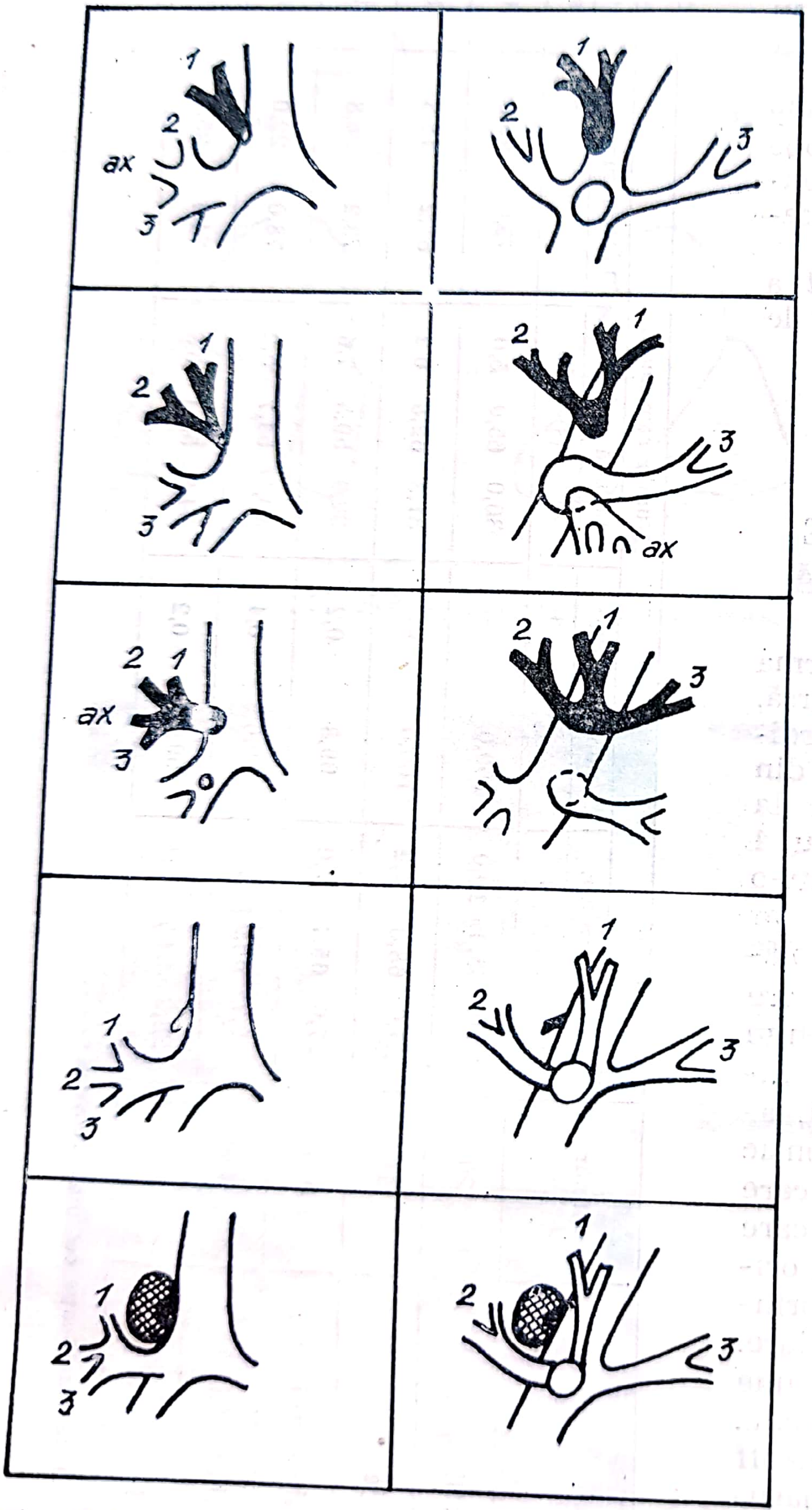


Fig. 20.4. — Aspecte anatomice ale bronhiei traheale (explicații în text).

20.3. BRONHIA TRAHEALĂ

În cadrul mai larg al variațiunilor de diviziune bronșică, bronhia traheală ocupă un loc aparte, prin aspectele anatomice diferite pe care le îmbracă, ca și prin discuțiile de ordin patogenic pe care le ridică.

Se numește bronhie traheală orice ramură bronșică care naște de pe fața laterală dreaptă a traheei, deasupra bifurcației și care ventilează o parte din teritoriul lobului superior.

Această anomalie nu are o simptomatologie proprie și nici o imagine radiologică caracteristică. Descoperirea ei se face obișnuit cu ocazia examinărilor bronhologice efectuate pentru cu totul alte indicații.

Bronhia traheală are lungimea între 0,5—3,5 cm și se divide obișnuit în două sau trei ramuri, iar calibrul ei variază între 0,3—1 cm.

Examenul bronhoscopic și bronhografic este indispensabil.

Bronhia traheală poate fi determinată de (fig. 4):

- — transpoziția ramului apical al lobarei superioare drepte;
- — transpoziția ramului apical și dorsal superior;
- — deplasarea în întregime a lobarei superioare drepte;
- — ram bronșic de cîțiva cm care se termină în fund de sac;
- — ram bronșic care comunică cu un lob traheal accesoriu.

Toți autorii sînt astăzi de acord că bronhia traheală rezultă dintr-un mugure embrionar care naște de pe peretele lateral al traheei sub influența unor factori ereditari și familiali sau a unor agenți externi care acționează asupra embrionului.

Apariția ei reprezintă pentru majoritatea autorilor o întoarcere pe scara filogenetică, afirmație care se bazează pe faptul că bronhia traheală se observă constant la unele animale (bou, porc și oaie), precum și la 5% din embrionii umani de 4—5 săptămîni (Bremer), care apoi se rezorb după naștere, odată cu creșterea.

20.4. PLĂMÎNUL ÎN OGLINDĂ

Plămînul în oglindă se caracterizează printr-o ramificație simetrică a bronhiilor în cei doi plămîni, asociată totdeauna cu o importantă anomalie arterială și venoasă.

Semnalat pentru prima dată de Chassignat în 1836, descrierea exactă a sindromului a fost făcută în 1956 de Halasa, Halloran și Liebow, pe baza unui studiu anatomic amănunțit a două piese de pneumonectomie, prin injectarea intrabronhică, intraarterială și intravenoasă de mase plastice.

În literatură au fost descrise două tipuri de plămîn în oglindă: tipul drept, observat cu totul excepțional, caracterizat prin prezența a cîte trei lobi în ambii plămîni și tipul stîng, observat mai des în practică, în care plămînul drept are și el 2 lobi ca și cel stîng.

Anomalia arterială este dată de existența în plămînul drept a două sisteme arteriale. Lobul superior drept și segmentele externe ale lobului inferior sînt vascularizate normal de ramuri ale arterei pulmonare, iar segmentele bazale și interne printr-o vascularizație sistematică venită direct din aortă.

Cea de-a doua anomalie vasculară interesează sistemul venos și se caracterizează printr-o întoarcere venoasă parțial anormală care se varsă în vena cavă inferioară și vena azygos.

Între aceste două anomalii vasculare se realizează totdeauna un important șunt arterio-venos, generator de tulburări funcționale și imagini radiologice dificil de interpretat.

Simptomatologia plămînului în oglindă se caracterizează prin triada funcțională: tuse, dispnee și cianoză, consecințe a șuntului arterio-venos și a tulburărilor de hematoză, iar radiologic prin opacități reticulate sau în iatagan situate în cîmpul pulmonar mijlociu sau la bază. Aceste elemente sînt însă necaracteristice și de aceea pentru precizarea diagnosticului, bronhografia și angiopneumografia sînt obligatorii.

20.5. SITUS INVERSUS

Situs inversus este o malformaţie congenitală caracterizată prin inversarea în plan frontal a organelor toracice, a celor abdominale sau a ambelor.

Situs inversus total este inversarea concomitentă, „imaginea exactă în oglindă“, a viscerelor toracice şi abdominale normale. Malformaţia nu are, în această situaţie, nici o semnificaţie funcţională, purtătorii ei putînd să-şi desfăşoare o activitate normală.

După Le Wald anomalia se constată la 0,033% din populaţie, iar cazurile familiale descrise pînă în prezent în literatură sînt în număr de peste 30, dintre care unele la mai multe generaţii.

Anomalia se asociază frecvent cu alte malformaţii. Una dintre asociaţiile cele mai des observate este sindromul Kartagener, format din situs inversus, bronşiectazie şi polipoză nazală sau sinuzită.

Diagnosticul de situs inversus se face de obicei întîmplător, cu ocazia unui examen radiologic, care evidenţiază imaginea în oglindă a inimii şi marilor vase, precum şi prezenţa bulei de aer gastrice în dreapta şi a opacităţii hepatice în stînga. Electrocardiograma, cateterismul cardiac şi angiopneumografia confirmă imaginea radiologică observată.

Situs inversus parţial este inversarea „în oglindă“, fie numai a organelor toracice, fie numai a celor abdominale. Pentru practica medicală acestea sînt mai importante decît primele, deoarece se asociază obişnuit cu malformaţii cardiace care au repercusiuni importante asupra circulaţiei.

20.6. STENOZELE BRONŞICE CONGENITALE

Stenozele congenitale ale traheei şi bronhiilor sînt rare. Simptomatologia lor clinică se traduce prin dispnee şi cianoză, care apar chiar de la naştere şi se accentuează la efort.

În literatură au fost descrise două tipuri de stenoze:

— *Stenozele intrinseci* sînt consecinţa unui diafragm membranos, semilunar sau inelar, brăzdat de numeroase vase sanguine, care reduce parţial lumenul traheal sau bronşic şi care determină o simptomatologie alarmantă chiar de la naştere. Dacă ne gîndim la această posibilă eventualitate şi se face o bronhoscopie de urgenţă, se poate distruge obstacolul membranos pe această cale, după care întreaga simptomatologie dispare.

— *Stenozele extrinseci* sînt consecinţa compresiunilor vasculare de vecinătate: origine aberantă a arterei subclaviculare drepte, dublu arc aortic etc. Simptomatologia determinată de ele se instalează de asemenea imediat după naştere şi are o componentă respiratorie (tuse, dispnee, cianoză) sau esofagiană (diafagie, regurgitaţii), ori cardiovasculară. Pentru precizarea diagnosticului, bronhoscopia este absolut necesară. Posibilităţile de tratament sînt însă nule.

20.7. FISTULELE ESO-TRAHEALE ȘI ESO-BRONȘICE

Fistulele eso-traheale și eso-bronșice congenitale sînt foarte rare și sînt datorite unei opriri în dezvoltarea embrionară. Se descriu trei situații distincte:

Atreziile esofagiene. Constau din absența unui segment al esofagului mijlociu, în fața bifurcației traheale și comunicarea unuia sau ambelor capete ale esofagului malformat cu traheea. Ele se constată la noul născut și pot fi singure, sau asociate altor malformații compatibile sau incompatibile cu viața.

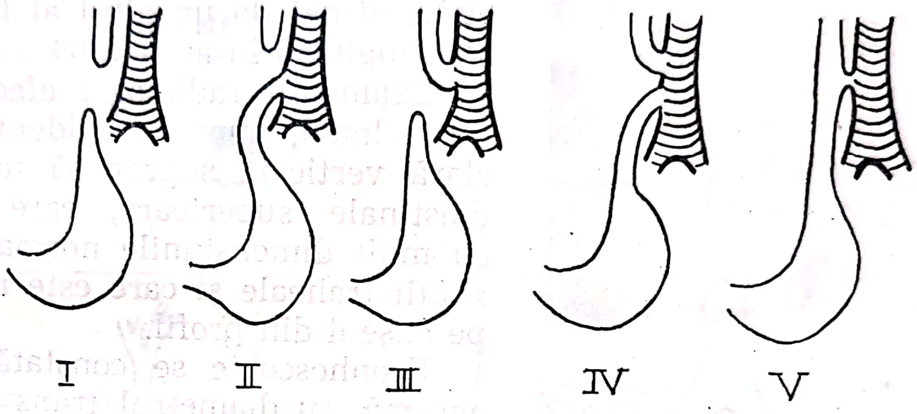


Fig. 20.5. — Atreziile esofagiene și varietăție de fistule esotraheale.

Există cinci tipuri distincte de atrezie esofagiană (fig. 20.5).

Tipul II este cel mai frecvent observat în practică (85—90%).

În ciuda rarității lor, fistulele congenitale eso-traheale sînt interesante din dublu punct de vedere: diagnostic și terapeutic.

Malformația este descoperită obișnuit în primele ore de viață și diagnosticul se face relativ ușor prin:

— hipersalivație și mucozități groase buco-faringiene;

— tuse, crize de sufocare și cianoză la toate tentativele de alimentare;

— examen radiologic, practicat cu prudență, cu ajutorul unei sonde esofagiene prin care se injectează 1 cc lipiodol care va fi apoi aspirat.

Tratamentul este numai chirurgical. Intervenția trebuie făcută precoce și constă în restabilirea continuității digestive prin anastomoză eso-esofagiană și suprimarea fistulei.

Fistulele eso-traheale fără atrezie. Sînt rare (4% din totalul anomaliilor esofagiene) și sînt obișnuit localizate cervical. Fistulele sînt mici și greu de pus în evidență.

Indicația operatorie este de urgență și constă în sutura orificiului esofagian și traheal prin toracotomie sau cervicotomie; rezultatele ei sînt însă mediocre.

Fistulele bronho-esofagiene. Sînt mult mai rare decît primele și sînt asociate frecvent cu o stenoză a bronhiei primare stîngi.

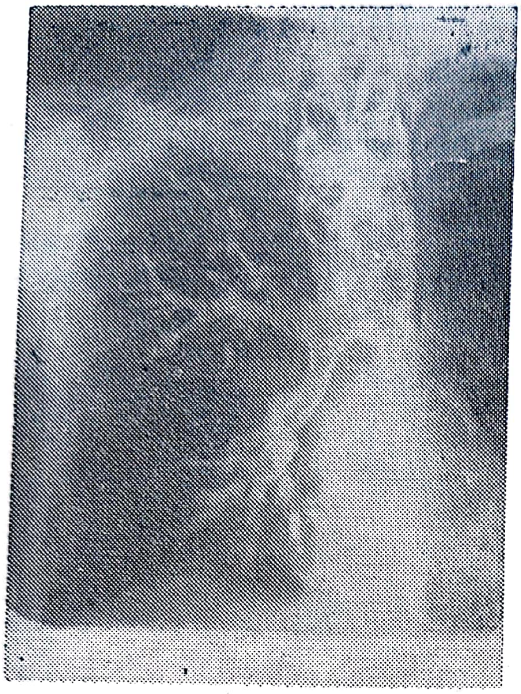


Fig. 20.6. — Dilatație congenitală a traheei și bronhiilor mari (bronhografie).

20.8. DILATAȚIA CONGENITALĂ A TRAHEEI ȘI BRONHIILOR MARI

Dilatația congenitală a traheei este o anomalie rară. Prima descriere a afecțiunii a fost făcută de Mounier-Kuhn în anul 1932. La noi, primul caz publicat aparține lui Bumbăcescu și Cucu în 1962, urmat de un altul al lui Damian și Mangiulea în anul 1969.

Examenul radiologic efectuat acestor bolnavi, pune în evidență o bandă clară verticală suprapusă umbrei mediastinale superioare, care depășește cu mult dimensiunile normale ale clarității traheale și care este net vizibilă pe clișeul din profil.

Bronhoscopic se constată o trahee enormă, cu diametrul transversal atingînd 40—45 mm, cu mucoasa uneori atrofică, iar alteori roșie și infiltrată, uneori cu repliuri falciforme transversale pe fața sa posterioară, sau alteori diverticuli traheali și bronșici în fundul cărora stagnează secreții mucopurulente.

Examenul bronhografic (fig. 20.6) se face cu dificultate, din cauza volumului mare a traheei, ca și a repliurilor falciforme care împiedică progresiunea lipiodolului.

Examenele histopatologice făcute în fragmentele biopsiate pe cale bronhoscopică au arătat absența totală a țesutului elastic din constituția peretelui traheal, care explică apariția și modul de constituire a malformației.

20.9. AGENEZIA ȘI APLAZIA

Prima observație a unei asemenea malformații se pare că aparține lui Morgagni în anul 1762. Haberlain în 1787 introduce termenul de agenezie pentru a desemna absența unui plămîn, iar Schneider în 1904 a precizat semnificația anatomică a celor 2 termeni. Conform acestei concepții, agenezia constă în absența completă a bronhiilor și a țesutului pulmonar, iar aplazia în existența unui scurt bont bronșic, fără ramificații și fără parenchim pulmonar în jur.

Agenezia și aplazia pulmonară poate fi bilaterală sau unilaterală, lobară sau segmentară (fig. 20.7).

Agenezia și aplazia pulmonară bilaterală se întîlnesc obișnuit la monștri și ca atare este excepțional de rară. În ageneziile bilaterale (fig. 20.7 a) traheea și cei doi plămîni lipsesc în totalitate. Din contra, în aplaziile bilaterale (fig. 20.7 a), traheea există pe o anumită porțiune din traiectul ei și se termină în fund de sac.

Ageneziile și aplaziile pulmonare unilaterale sînt mai frecvente. În ageneziile pulmonare unilaterale (fig. 20.7 b), bronhia primară de partea malformată lipsește în totalitate, chiar de la originea ei, traheea continuîndu-se cu bronhia primară unică a plămînului existent. Plămînul de aceeași parte este de asemenea absent. Din contra, în aplaziile pulmonare unilaterale (fig. 20.7 b), bronhia primară de partea malformată există, însă ea se termină după un scurt traiect în fund de sac sau de degete scurte de mănușă.

Artera pulmonară de partea malformată lipsește totdeauna.

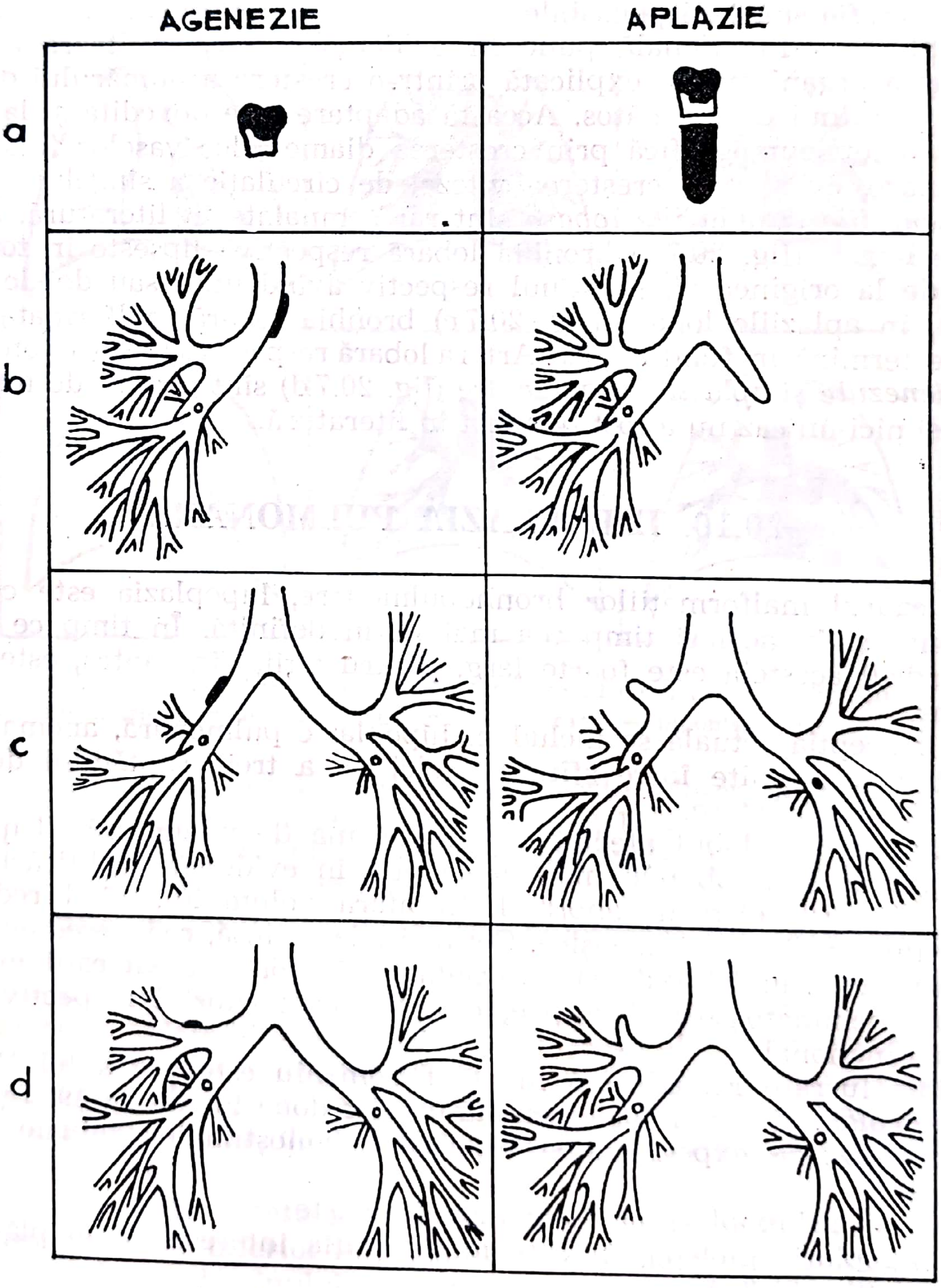


Fig. 20.7. — Tipuri de agenezie și aplazie:
a — agenezie și aplazie pulmonară bilaterală; *b* — agenezie și aplazie pulmonară unilaterală; *c* — agenezie și aplazie lobară; *d* — agenezie și aplazie segmentară.

Agenezia și aplazia pulmonară unilaterală este adesea compatibilă cu o viață normală, uneori pînă la vîrste înaintate. Latența clinică este frecventă și diagnosticul se face de cele mai multe ori cu ocazia unui examen întîmplător.

Radiologic toracele este asimetric, iar hemitoracele de partea malformată mai mic și uniform opacifiat. Pe această opacitate se suprapune în partea superioară o bandă clară, încurbată, care corespunde traheei; din profil, opacitatea apare totdeauna situată posterior, anterior fiind o zonă clară determinată de plămînul sănătos herniat retrosternal.

Pentru stabilirea diagnosticului, bronhoscopia, bronhografia și angiopneumografia sînt indispensabile.

Explorarea funcțională pune în evidență o surprinzătoare adaptare la efort a organismului, explicată printr-o creștere a numărului de alveole în plămînul unic sănătos. Această adaptare este dovedită și la explorarea angiopneumografică prin creșterea diametrelor vaselor funcționale pulmonare, cît și prin creșterea vitezei de circulație a sîngelui.

Ageneziile și aplaziile lobare sînt rar semnalate în literatură. În ageneziile lobare (fig. 20.7 c) bronhia lobară respectivă lipsește în totalitate chiar de la originea ei, plămînul respectiv avînd unul sau doi lobi. Din contra, în aplaziile lobare (fig. 20.7 c) bronhia lobară malformată există însă se termină în fund de sac. Artera lobară respectivă lipsește totdeauna.

Ageneziile și aplaziile segmentare (fig. 20.7 d) sînt admise de toți autorii, deși nici un caz nu a fost publicat în literatură.

20.10. HIPOPLAZIA PULMONARĂ

În cadrul malformațiilor bronhopulmonare, hipoplazia este cea mai frecventă și în același timp cea mai puțin definită. În timp ce pentru unii cadrul acesteia este foarte larg, pentru alții, din contra, este foarte restrîns.

În concepția actuală se includ în hipoplazie pulmonară, anomaliile de dezvoltare survenite între sfîrșitul celei de a treia săptămîni de viață intrauterină și naștere.

Plămînul sau lobul afectat sînt totdeauna de volum mic. Uneori în acest plămîn sau lob mai mic nu se pun în evidență modificări histologice, singurul element anormal, în afara volumului, fiind reducerea numărului de diviziuni bronșice. Cel mai adesea însă, reducerea de volum a plămînului sau lobului este asociată cu importante alterații morfologice parenchimatoase și bronșice, care fac ca teritoriul respectiv să fie total nefuncțional.

Prima lucrare românească în acest domeniu este cea a lui Bumbăcescu și colab. din anul 1958, urmată de alte două lucrări în 1962 și 1969, care sintetizează experiența și totalitatea cunoștințelor actuale asupra subiectului.

Din cadrul hipoplaziilor pulmonare fac parte:

— hipoplazia globală, în care malformația interesează un plămîn în totalitate (fig. 20.8 a).

— hipoplazia parțială, care afectează un lob (fig. 20.8 b) sau un segment (fig. 20.8 c).

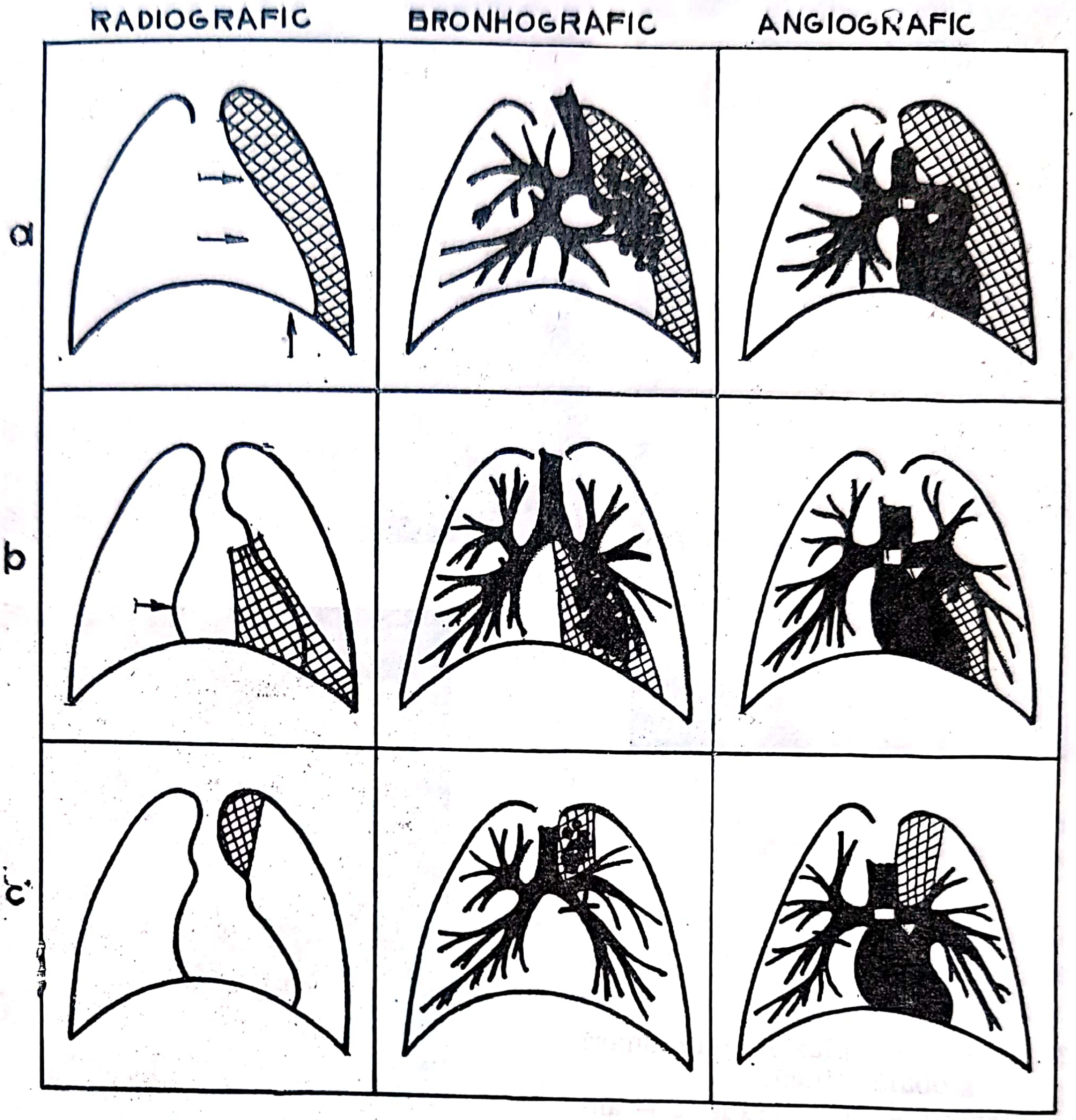


Fig. 20.8. — Aspecte radiografice, bronhografice și angiografice în: *a* — hipoplazie pulmonară; *b* — hipoplazie lobară; *c* — hipoplazie segmentară.

Simptomatologia clinică a malformației este adesea absentă, bolnavii putînd desfășura o viață relativ normală pînă la vîrste înaintate. Ei sînt obișnuit descoperiți întîmplător sau datorită unei afecțiuni intercurente care-i face să se prezinte la medic.

Radiografic, în cazul unei hipoplazii pulmonare (fig. 20.8 a și 20.9 a), se pune în evidență o asimetrie toracică importantă, ascensiunea diafragmului de partea malformată și devierea mediastinului de aceeași parte, coloana vertebrală fiind în întregime dezgolită. Hemitoracele apare omogen sau neomogen opacifiat, uneori cu numeroase zone de clarefiere. Pe clișeul din profil opacitatea este situată totdeauna posterior, iar anterior se constată o zonă de hipertransparență determinată de hernierea plămînului sănătos.

Cînd malformația interesează un lob (fig. 20.8 b) — în marea majoritate a cazurilor cel inferior — toracele este simetric, mediastinul puțin deplasat, iar baza plămînului ocupată de o opacitate neomogenă, uneori triunghiulară și net delimitată, care în stînga poate fi mascată de umbra cordului.

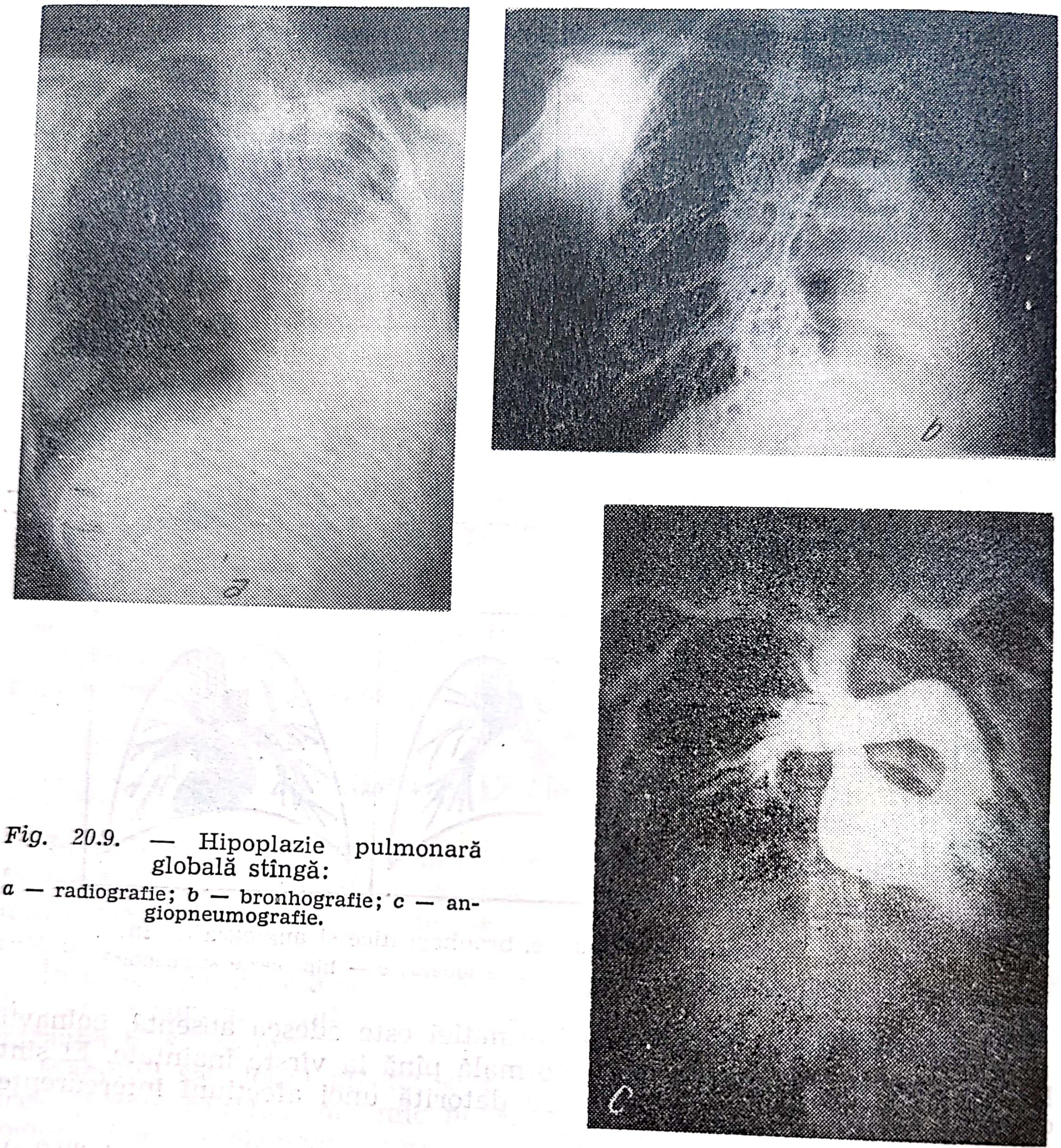


Fig. 20.9. — Hipoplazie pulmonară globală stîngă:
a — radiografie; *b* — bronhografie; *c* — angiopneumografie.

Bronhoscopia şi bronhografia sînt obligatorii pentru precizarea diagnosticului. Ele pun în evidenţă elementele de bază ale diagnosticului, care sînt: devierea traheei de partea bolnavă, rotirea bifurcaţiei în axul traheal, bronhii mici, arofice şi mutilate, adesea chistice de partea bolnavă, situaţia totdeauna posterioară a plămînului malformat, volumul mic al acestuia, precum şi hipertrofia şi modificările de topografie bronşică în teritoriile sănătoase (fig. 20.8 a, 20.9 b şi 20.10), determinate de rotirea şi hernierea plămînului sănătos prin punctele slabe ale mediastinului.

Angiopneumografic (fig. 20.8 a, b şi 20.9 c) se constată: absenţa oricărei circulaţii în plămînul sau lobul hipoplazic, artera respectivă şi ramurile ei lipsind în totalitate; dilatarea anormală a arterelor centrale; îmbogăţirea cantitativă compensatorie a reţelei arteriale din plămînul sănătos, prin punerea în circulaţie a vaselor de rezervă şi creşterea vitezei de circulaţie.

Scintigrafia, în concordanţă cu angiopneumografia, demonstrează excluderea plămînului hipoplazic, ca rezultat al absenţei circulaţiei funcţionale a plămînului respectiv.

Explorarea funcţională evidenţiază măsura amputărilor globale a parametrilor ventilatori, rezultate din prezenţa şi întinderea teritoriului malformat, precum şi modul în care plămînul sănătos compensează necesităţile fiziologice ale organismului.

Compensarea funcţională a plămînului sănătos este totdeauna remarcabilă. Ea rezultă dintr-o creştere volumetrică a acestuia, care se produce atît prin hipertrofie, cît şi prin formare de noi alveole. Fenomenul ultim are loc, după diverşi autori, pînă la vîrsta de 8—12 ani şi a fost denumit fenomen de „suplinire anatomofuncţională".

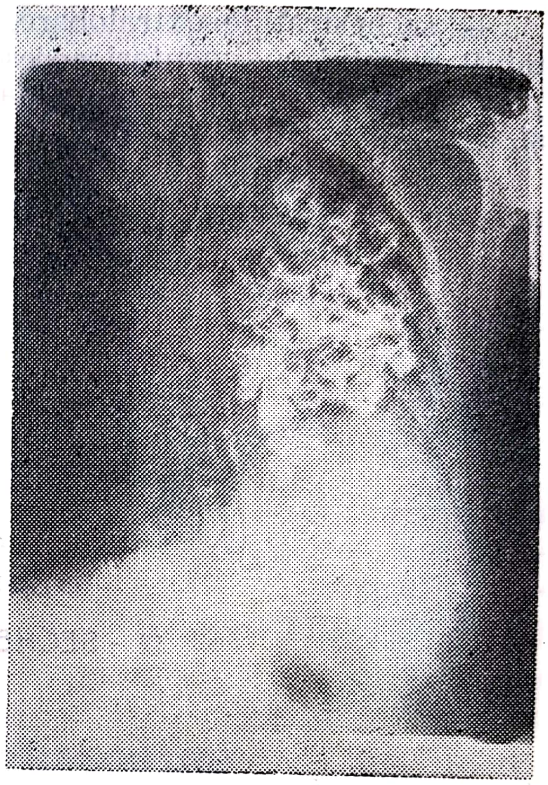


Fig. 20.10. — Hipoplazie pulmonară stîngă (bronhografie).

Hipoplazia pulmonară provoacă deci, pe de o parte, o dereglare a mecanicii toracice tradusă prin asimetrie, imobilitate costală şi ascensiune diafragmatică, iar pe de alta o adaptare remarcabilă a plămînului malformat.

În majoritatea cazurilor, hipoplazia pulmonară este perfect tolerată şi nu necesită tratament. Dacă intervin fenomene supurative se face tratament medical, iar dacă acestea se repetă, sau intervin hemoptizii, exereza chirurgicală este obligatorie.

20.11. SECHESTRAŢIILE PULMONARE

Cunoscută de multă vreme de către anatomişti, anomalia vasculară, ce intră în constituţia malformaţiei a fost descrisă pentru prima dată de Huber în 1777. Pryce a introdus în 1946 termenul de sechestraţie şi înglobează în această noţiune malformaţiile care prezintă următoarele caractere esenţiale:

— teritoriu pulmonar lobar sau segmentar separat de restul parenchimului pulmonar omolog normal, prin lipsa comunicaţiei cu arborele bronşic, deci absenţa ventilaţiei (sechestraţia parenchimatoasă);

— vascularizarea acestui teritoriu printr-o arteră pulmonară aberantă (sechestraţie vasculară);

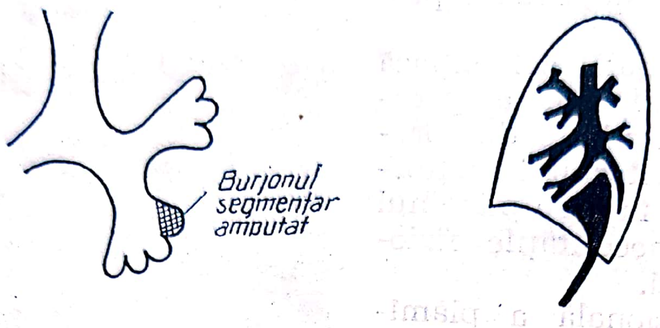
— absenţa fenomenelor clinice sau simptome necaracteristice.

În cadrul sechestraţiilor pulmonare se disting două tipuri de malformaţie şi anume:

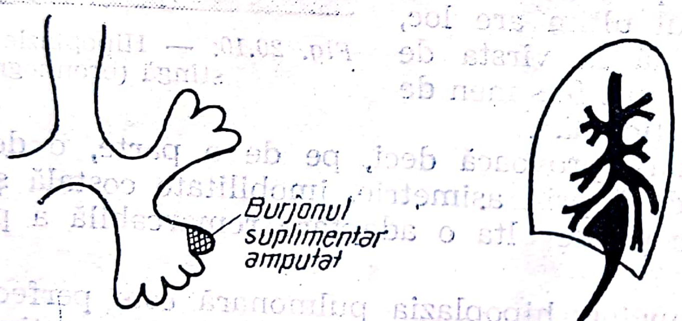
— sechestrațiile extralobare, care se prezintă cu aspectul unor veritabili plămîni rudimentari accesorii, cu un înveliș pleural propriu, complet izolați de structura pulmonară normală;

și

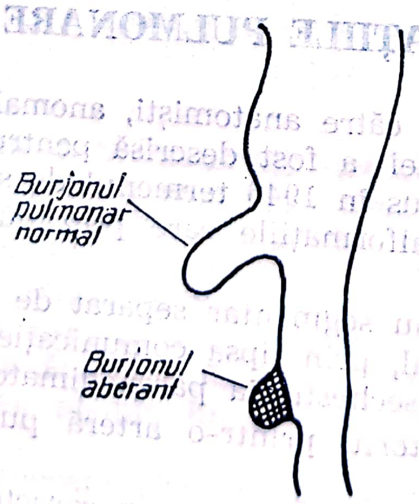
— sechestrațiile intralobare, care sînt incluse în parenchimul pulmonar, de obicei la bază, fără înveliș pleural propriu.


Burjonul
segmentar
amputat

a - SECHESTRATIE TIP PRYCE


Burjonul
suplimentar
amputat

b - SECHESTRATIE TIP LE BRIGAND-DUPREZ


Burjonul
pulmonar
normal
Burjonul
aberant

c - SECHESTRATIE EXTRA - LOBARA

Fig. 20.11. — Sechestrații pulmonare (schematic).

După unii autori, numai ultimele malformații merită să fie încadrate în rîndul sechestrațiilor, primele fiind denumite de ei chisturi bronhogenice ale mediastinului.

Sechestrațiile reprezintă consecința unei tulburări apărute în evoluția embriologică a sistemului bronșic (fig. 20.11).

În sechestrațiile intralobare se produce amputarea unui mugure bronșic segmentar. După „teoria fracționării“, mugurele amputat pierde toate conexiunile cu arborele bronșic normal, degenerează într-o formațiune organoidă și rămîne vascularizat de o arteră sistemică. Cînd amputarea interesează un mugure segmentar normal al lobului inferior, se formează o sechestrație tip Pryce (fig. 20.11 a). Dacă însă mugurele amputat este un mugure segmentar supranumerar, atunci sechestrația constituită este de tip Le Brigand-Duprez (fig. 20.11 b).

În opoziție cu acestea, sechestrațiile extralobare rezultă din apariția unui mugure bronșic aberant, independent, care ia naștere tot din intestinul primitiv, deasupra sau mai adesea dedesubtul mugurelui respirator normal (fig. 20.11 c). Se naște deci un plămîn supranumerar, accesoriu, independent.

SECHESTRAȚIILE INTRALOBARE

Bolnavii purtători ai unei asemenea malformații sînt de obicei descoperiți întîmplător, deoarece în majoritatea cazurilor afecțiunea nu determină nici o simptomatologie pulmonară.

Examenul radiologic (fig. 20.12) efectuat acestor bolnavi pune în evidență fie o imagine rotundă, densă, omogenă, bine conturată, fie o opacitate difuză, neomogenă, uneori chistică, cu sau fără nivele de lichid, opacități care sînt totdeauna situate posterior.

Bronhoscopia este neconcludentă, însă bronhografia poate sugera posibilitatea existenței unei sechestrații prin absența pe clișeul radiografic a unei bronhii segmentare.

Artera anormală, sistemică, care este elementul caracteristic al bolii, poate fi pusă în evidență prin aortografie retrogradă, care este examenul cel mai important pentru diagnostic.

În cazurile infectate și supurate, tratamentul este totdeauna chirurgical și constă în extirparea formațiunii, după un tratament medical.

SECHESTRAȚIILE EXTRALOBARE

Sechestrațiile extralobare sînt rar întîlnite. Obișnuit, în literatură, sînt

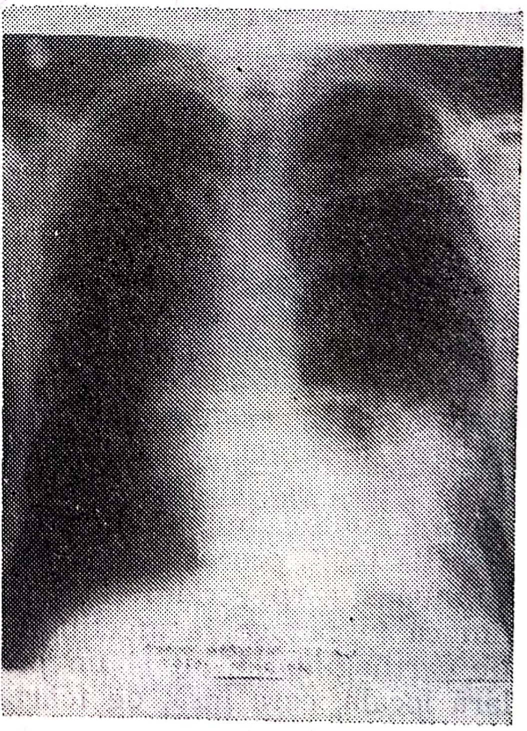


Fig. 20.12. — Sechestrație intralobară stîngă (radiografie).

cunoscute sub denumirea de chisturi bronhogenice ale mediastinului și îmbracă topografic trei tipuri distincte:

— chisturile paratraheale;
— chisturile bifurcației;
— chisturile paraesofagiene.

Sechestrațiile extralobare sînt total independente de aparatul respirator, fiind situate în afara cavității pleurale. Din această cauză sînt bine tolerate pînă la vîrste uneori înaintate și sînt descoperite cu totul întîmplător. Evoluția lor fiind foarte lentă, abia tardiv cînd ating un volum mare pot determina compresiuni de vecinătate traduse prin dispnee și disfagie.

Explorarea radiologică, esofagografia și mediastinografia gazoasă sînt obligatorii și pot contribui la stabilirea diagnosticului. Alături de acestea, două elemente au o deosebită valoare în prezumția diagnostică de sechestrație: creșterea lentă de volum și deformarea formațiunii în raport cu schimbările de poziție. De obicei însă diagnosticul se stabilește la toracotomie. De altfel extirparea formațiunii pe această cale este singura posibilitate de rezolvare.

II. MALFORMAȚII BRONHOPULMONARE DISCUTABIL CONGENITALE

20.12. EMFIZEMUL BULOS GIGANT

Emfizemul bulos gigant, puțin cunoscut și imprecis definit în trecut, a suscitat mai recent interesul cercetătorilor, deoarece etiologia și fiziopatologia acestor bule aerice este încă controversată, invocîndu-se atît originea congenitală cît și cea cîștigată. De asemenea, nu există încă o concepție unitară asupra sindromului radio-clinic, denumit diferit de către cei ce l-au studiat (emfizemul lobar congenital, chist balon al nou-născutului, emfizem bulos gigant), iar chirurgia de exereză nu poate rezolva toate cazurile mai ales la copilul mic, la care intervenția este adesea o indicație de urgență.

În patogenia bolii, unii autori susțin că în absența unei stenoze bronșice intrinseci sau a unei compresiuni extrinseci, originea emfizemului bulos gigant trebuie atribuită unei malformații a peretelui bronșic, tradusă prin absența totală sau parțială a cartilajului sau numai printr-o imaturizare a sa. Această anomalie a cartilajului permite turtirea și cudarea bronhiei, cu instalarea unui mecanism de supapă expiratorie, care determină și întreține bula gigantă de emfizem. Galy a insistat asupra rolului important pe care bronhiolita obliterantă l-ar avea în apariția bolii, proces declanșat de iritanți chimici, infecții, tumori, dopuri de mucus, corpi străini etc; originea ar fi în acest caz cîștigată. Noi socotim că în patogenia afecțiunii intervin totdeauna asociat, atît o distrofie cartilaginoasă, cît și un proces infecțios sau o altă condiție particulară locală, care însă, de foarte multe ori sînt greu de pus în evidență.

Istoria clinică a acestor bolnavi este adeseori latentă, boala fiind descoperită cu totul întîmplător. Alteori, tusea și dispneea mai mult sau mai

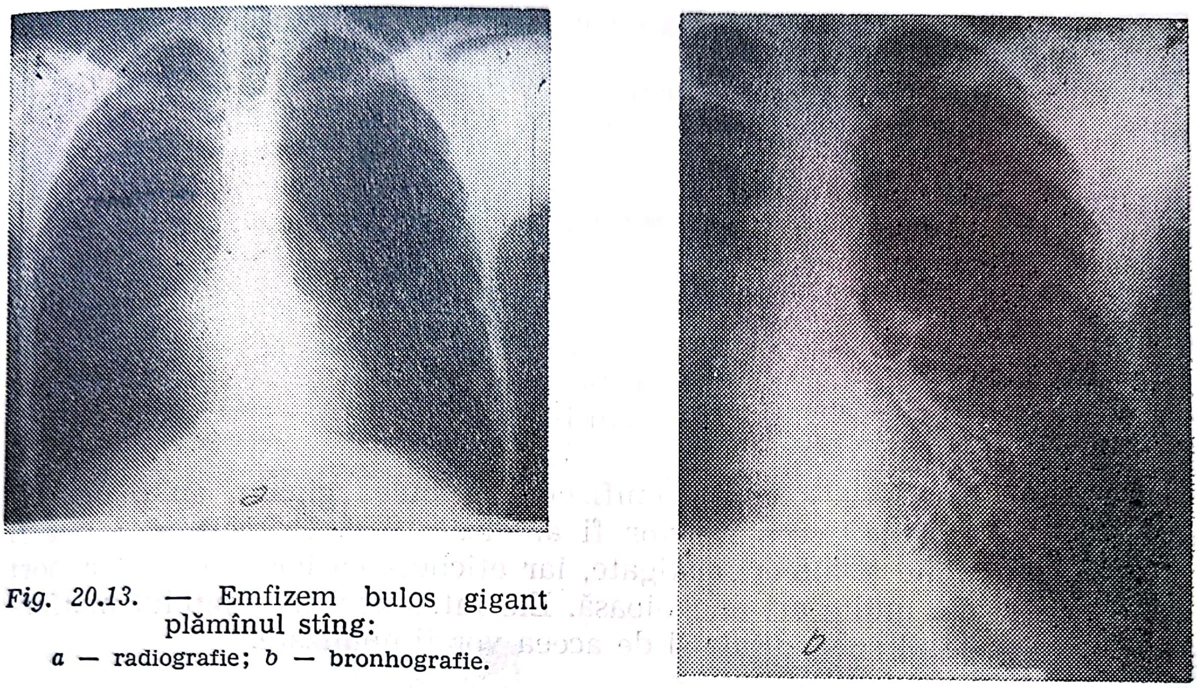


Fig. 20.13. — Emfizem bulos gigant plămînul stîng:
a — radiografie; *b* — bronhografie.

puțin importantă, ori ruperea dramatică a bulei de emfizem și instalarea unui pneumotorax spontan, determină bolnavii să se adreseze medicului. Aceste circumstanțe demonstrează că boala poate fi descoperită uneori la vîrste înaintate, deși deseori ea este constatată și la nou-născuți, aspectul dispneei fiind în această situație dramatic.

Radiologic (fig. 20.13a) se constată o bulă aerică gigantă, cu contur foarte fin, care ocupă obișnuit 2/3 superioare ale unui hemitorace și împinge spre bază restul parenchimului pulmonar. Mediastinul este totdeauna deplasat spre partea sănătoasă; deplasarea este mai evidentă în expirație, din cauză că bula aerică este totdeauna sub mare tensiune.

Bronhoscopia pune în evidență deplasarea traheei și împingerea în jos și spre linia mediană a sistemului bronșic de partea interesată, care uneori poate suferi și o mișcare de rotație. Aspectul bronhiilor poate fi normal sau flaccid, determinat de anomalia cartilajului bronșic, evidentă în cîmpul vizual endobronșic sau alteori numai la periferie.

Aspectele branhografice (fig. 20.13 b) se suprapun în parte peste cele bronhoscopice, ele punînd în plus în evidență eventualele alterații bronșice din parenchimul tasat. Substanța de contrast însă nu pătrunde niciodată în bula de emfizem.

Explorarea funcțională respiratorie arată obișnuit un sindrom ventilator restrictiv pur sau asociat cu o tulburare obstructivă moderată. Alterațiile nu prea însemnate ale volumelor și debitelor pulmonare globale sînt explicate prin compensarea funcțională a plămînului sănătos și a zonelor indemne din plămînul bolnav.

Angiopneumografic, de partea malformată, vasele apar subțiri și tasate spre bază, iar circulația în teritoriile comprimate redusă. De partea opusă însă, bogăția vasculară este evidentă și demonstrează efortul de compensare funcțională a plămînului sănătos.

Evoluția bulei gigante de emfizem este uneori lungă și bine tolerată, în ciuda volumului ei mare. Cîteodată însă ea se complică cu o supurație sau un pneumotorax spontan care impun intervenția medicală de urgență.

Tratamentul este numai chirurgical și constă în extirparea bulei de emfizem sau în exereze mai mult sau mai puțin întinse.

20.13. CHISTURILE AERIENE

Conform clasificării lui Galy și Delarue din 1951, adoptată astăzi de majoritatea autorilor, în capitolul mare al chisturilor aeriene intră:

— chisturile cu înveliș epitelial bronșic;
— chisturile parenchimatoase sau bulele de emfizem;
— pneumatocelele.

Ultimele două, cu excepția emfizemului bulos gigant, au o origine sigur cîștigată și de aceea nu vor fi analizate aici. Primele însă pot fi uneori congenitale și alteori cîștigate, iar etichetarea lor sub acest raport este de cele mai multe ori anevoioasă. Ele intră deci în capitolul malformațiilor discutabil congenitale și de aceea vor fi analizate.

CHISTURILE CU INVELIȘ EPITELIAL BRONȘIC

Patogenia chisturilor cu înveliș epitelial bronșic a suscitat de-a lungul timpului numeroase opinii și controverse. Astăzi toată lumea este de acord că ele pot avea atît o origine congenitală, cît și una cîștigată.

Originea congenitală a chisturilor bronhogenice se pare că este destul de frecventă și numeroase argumente vin în sprijinul acestei păreri:

— la majoritatea bolnavilor purtători ai unor chisturi aeriene nu găsim în antecedente nici o afecțiune capabilă de a le provoca;

— chisturile aeriene pot fi constatate adeseori la nou-născuți, sau în prima copilărie;

— întinderea teritoriilor afectate, la un plămîn sau la ambii, este un argument demn de luat în seamă, deoarece cele cîștigate sînt de obicei localizate la un teritoriu limitat;

— asocierea chisturilor și bronșiectaziilor cu alte malformații;

— identitatea de structură între chisturile bronșice și chisturile bronhogenice ale pediculului. Acestea din urmă se dezvoltă pe seama unui mugure bronșic accesoriu și originea lor congenitală este neîndoielnică;

— în fine, Delarue susține că în cele congenitale ramurile arterei pulmonare se termină la distanță de chist, în timp ce în formele cîștigate ele sînt totdeauna prezente, chiar dacă sînt remaniate.

Originea cîștigată este și ea de mult timp semnalată în literatură. Încă înainte de era antibioticelor, dar mai ales după introducerea lor în terapeutică, s-a constatat că una din posibilitățile de vindecare a supurațiilor pulmonare sau a unei tuberculoze este și aceea de constituire a unei sechele cavitare, cu pereți subțiri, care rămînea nemodificată tot restul vieții. În această situație, după eliminarea maselor necretice, cavitatea rămasă se epiteliza prin progresiune în pată de ulei a epiteliului bronșic care tapetează treptat întreaga cavitate.

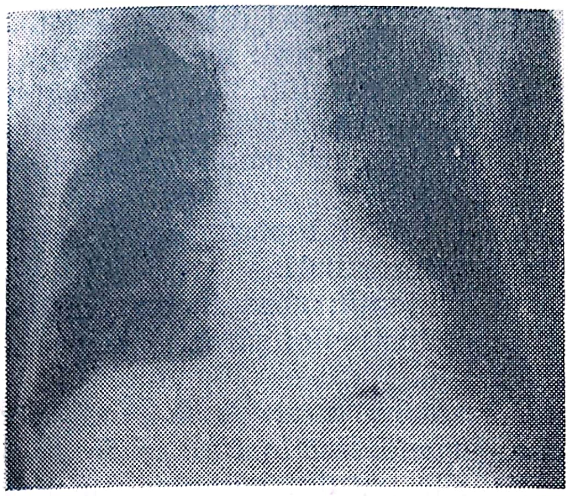


Fig. 20.14. — Chist aerian în plămînul drept (radiografie).

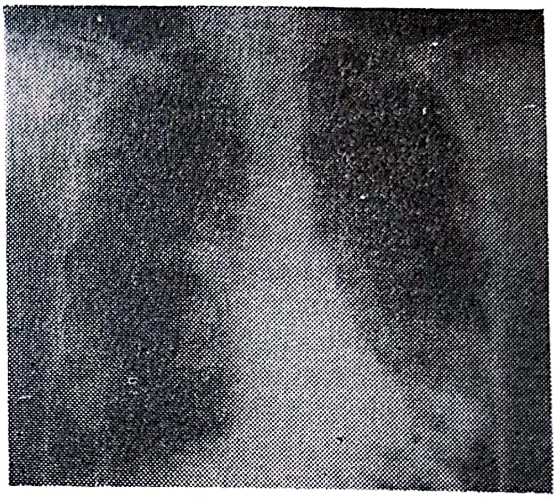


Fig. 20.15. — Chisturi aeriene multiple infectate (radiografie).

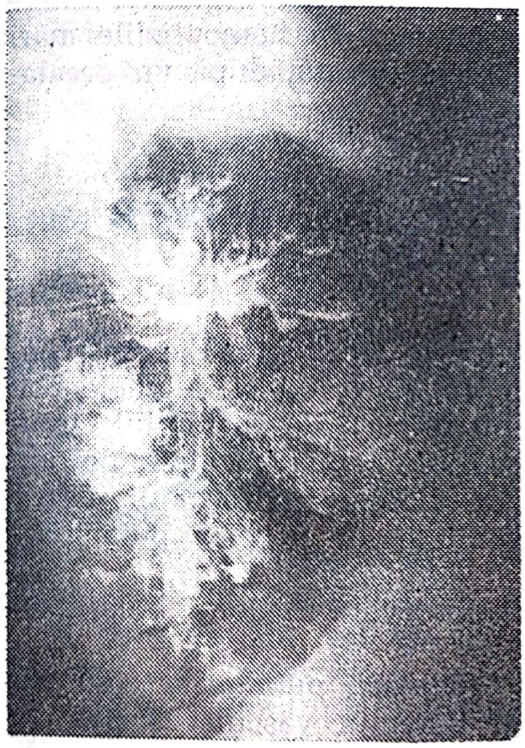


Fig. 20.16. — Chisturi aeriene (bronhografie).

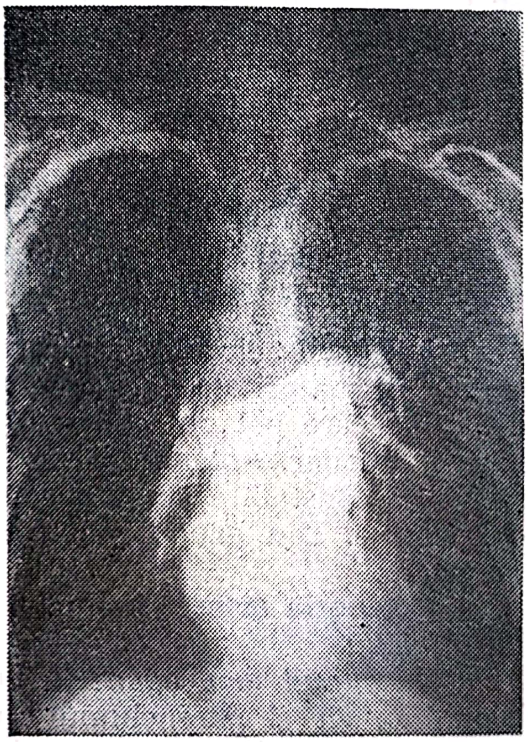


Fig. 20.17. — Chisturi aeriene (angiopneumografie).

Tablou clinic. Adeseori afecțiunea este absolut latentă, fără nici o simptomatologie care să-i trădeze existența, iar diagnosticul este rezultatul unui examen radiologic sistematic sau întîmplător. În restul cazurilor, bolnavii prezintă fie o dispnee discretă sau evidentă care se accentuează la efort, fie hemoptizii de obicei mici, fie o supurație bronșică mai mult sau mai puțin importantă, uneori fetidă.

Radiologic se pot distinge aspecte diverse: imagine clară unică, rotundă sau ușor ovalară, cu contur fin, net, ca desenat cu creionul, fără opacități în jur, realizînd aspectul de cavitate uscată; imagini clare multiple, de diverse dimensiuni, care se întretaie în planuri diferite și interesează un teritoriu limitat, un plămîn sau ambii plămîni; imagine hidroaerică, expresie a infectării și supurației chistului (fig. 20.14); imagini clare multiple peste care se suprapun opacități neomogene, floconoase, imprecis conturate, evocatoare de asemenea de chisturi aeriene infectate (fig. 20.15).

Bronhografia (fig. 16) demonstrează aspectul și topografia alterațiilor bronșice și eventualele retracții ale lobilor interesați.

Angiopneumografia (fig. 20.17) pune în evidență: absența completă a circulației în teritoriile în care sînt localizate chisturile; sărăcie vasculară și calibru mic a acestora în plămînul polichistic.

Explorarea funcțională efectuată acestor bolnavi arată că modificările fiziopatologice constatate în chisturile aeriene sînt în funcție de alterațiile parenchimului pulmonar, de modificările patului vascular funcțional și de tulburările de permeabilitate bronșică consecutive secrețiilor mai mult sau mai puțin abundente.

Chisturile aeriene necomplicate nu necesită nici un tratament. Cînd se complică cu procese supurative impun un tratament medical. Intervenția chirurgicală de tipul exerezei este indicată în hemoptiziile mari și repetate și în procesele supurative de lungă durată, după un prealabil tratament medical preoperator.

20.14. ANOMALII CONGENITALE ALE VASELOR PULMONARE

Perturbările circulației pulmonare sînt foarte frecvente. Ele sînt constatate în majoritatea afecțiunilor bronhopulmonare, cît și în unele boli de inimă care pot determina importante modificări ale regimului circulator pulmonar. Anomaliile vasculare congenitale ocupă un loc important și pot fi constatate singure sau asociate cu diverse malformații parenchimatoase. Din grupul anomaliilor congenitale ale vaselor pulmonare fac parte:

1. **Agenezia arterei pulmonare** poate fi observată în două situații total diferite:

a) *În cursul unei agenezii, aplazii sau hipoplazii pulmonare* cînd atît bronhiile, cît și parenchimul pulmonar și sistemul vascular lipsesc în totalitate. Trunchiul arterei pulmonare comune se prelungește spre plămînul unic existent și are un diametru aproape dublu decît cel normal. În plămînul sănătos vasele sînt mult mai numeroase și de asemenea cu diametrele mărite. Pentru a suplini funcțional absența circulației din plămînul malformat, viteza de circulație din plămînul sănătos este mult mărită.

Diagnosticul de agenezie de arteră pulmonară nu poate fi afirmat decît angiopneumografic (fig. 20.9 c). Diagnosticul de agenezie, aplazie sau hipoplazie pulmonară nu trebuie însă afirmat numai pe baza existenței unui hemitorace opac și a absenței arterei pulmonare, ci numai asociind aceste date cu rezultatele examenelor bronhoscopice și bronhografice.

b) *Fără agenezie, aplazie sau hipoplazie pulmonară*. În această situație plămînul există, însă are numai o vascularizație sistemică. Anomalia este rară și diagnosticul poate fi cu ușurință stabilit dacă se ține seama de următoarele caractere ale bolii:

— bolnavul obosește ușor la efort și poate prezenta hemoptizii, de obicei mici, datorită presiunii crescute din artera pulmonară existentă în plămînul sănătos;

— radiologic se constată un hemitorace mai mic, absența umbrei hilare de partea malformată, semn deosebit de valoros și o hiperclaritate difuză a unui hemitorace, care contrastează cu desenul pulmonar accentuat de partea controlaterală;

— bronhoscopic și bronhografic aspectul este normal;

— angiopneumografic, ca și în situația precedentă, se constată absența arterei pulmonare de partea malformată, bogăție vasculară și diametre mărite de partea sănătoasă, precum și creșterea vitezei de circulație a sîngelui;

— explorarea funcțională arată totdeauna că în plămînul fără arteră pulmonară absorbția de O_2 este absentă, cu toate că debitul ventilator este nesemnificativ modificat. Plămînul respectiv este deci exclus din punct de vedere funcțional.

Toleranța acestei absențe a arterei pulmonare, cu existența plămînului corespunzător, este proastă pe plan hemodinamic. Ea duce obișnuit la o hipertensiune arterială pulmonară, cauză, a hemoptiziilor pe care obișnuit le prezintă acești bolnavi.

2. **Vascularizația sistematic parțială** poate fi izolată sau asociată cu malformații bronhopulmonare.

a) *Vascularizație sistemică fără anomalii bronhopulmonare*. Artera anormală ia naștere din aorta toracică sau abdominală și mai rar din subclaviculară și intră în plămîn prin ligamentul triunghiular. Anomalia este obișnuit bine tolerată și este descoperită operator sau necroptic.

b) *Vascularizație sistemică asociată cu anomalii bronhopulmonare*. Acestea sînt anomalii vasculare constatate în cursul sechestrațiilor intra- și extralobare. Artera anormală poate vasculariza numai teritoriul malformat (tip III a lui Pryce sau să depășească acest teritoriu (tip II). Detalii asupra simptomatologiei și a posibilităților de diagnostic au fost expuse la capitolul sechestrațiilor.

3. **Anevrismele arterio-venoase** sînt malformații vasculare relativ frecvente, uneori asociate cu o angiomatoză hemoragică Rendu-Osler. Ele sînt unice sau multiple, localizate de cele mai multe ori în lobul inferior. Afecțiunea este latentă cu o dispnee minimă sau cu hemoptizii. Radiologic se constată opacități unice sau multiple.

4. **Anomaliile congenitale ale venelor** includ:

a) *Anomaliile de calibru și traiect* sînt reprezentate de varicele pulmonare, care se traduc radiologic printr-o opacitate rotundă evocînd un angiom sau o imagine asemănătoare cu o panglică șerpuitoare. Precizarea diagnosticului se face însă numai angiopneumografic.

b) *Anamaliile de vărsare* pot fi supracardiace (spre vena cavă superioară sau ramurile ei), cardiace (spre urechiușa dreaptă sau sinusul coronar) sau infracardiace (spre vena cavă inferioară sau sistemul port).

5. **Anomalii vasculare complexe,** care rezultă din asocierea unei anomalii bronhopulmonare, cu o vascularizație sistemică arterială anormală și o întoarcere venoasă pulmonară, așa cum sînt ele constant observate

în plămînul în oglindă descris de Halasz, Halloran și Liebow. Șuntul dreapta-stînga este aici obișnuit considerabil și de aceea dispneea și cianoza sînt foarte pronunțate. O exereză chirurgicală poate uneori ameliora situația.

BIBLIOGRAFIE

Ancel P. — La chimiotératogénèse, Ed. G. Doin, Paris, 1950.

Arbore Georgeta, Cucu P. — Aspecte funcționale constatate în hipoplaziile pulmonare, Soc. medici și naturaliști, Iași, Secția ftiziologie, 30. XI. 1972.

Boyden E. A. — Developmental anomalies of the lungs; Amer. Journ. Surg., 1955, 1, 79—98.

Breton A., Dubois O. — Les malformations congénitales du poumon, Ed. G. Doin, Paris, 1957.

Bumbăcescu N., Cucu P. — Sechele cavitare după tratamentul supurațiilor pulmonare cu antibiotice, Med. internă (Buc.), 1957, 11, 1 652—1 660.

Bumbăcescu N., Cucu P. — Bronhia traheală, Ftiziologia, 1959, 4, 311—315.

Bumbăcescu N., Cucu P. — Hipoplazia pulmonară, Rev. Med. Chir., 1962, 2, 283—286.

Bumbăcescu N., Cucu P. — Aspecte bronhologice în distrofiile congenitale traheo-bronho-pulmonare, Ftiziologia, 1962, 6, 553—565.

Bumbăcescu N., Cucu P. — Modificări bronșice și vasculare în bronhopneumopatiile congenitale. A VIII-a Ses. șt. Inst. ftiziologie, București, 1969.

Bumbăcescu N., Cucu P. — Hipoplazia pulmonară, Ftiziologia, 1969, 1, 59—64.

Bumbăcescu N., Cucu P. — Imagini buloase pulmonare. Consfătuire științifică ținută la Bacău cu tema: Boli pulmonare cronice netuberculoase, 15. XI. 1969.

Burlea Al., Panainte C., Finichiu Gh., Arbore Georgeta — Chist bronhogenetic pediculat al mediastinului posterior, Rev. Med. Chir., 1964, 3, 765—768.

Buțureanu Vl., Balan N., Lazăr G., Chifan M. — Hamartocondrom pulmonar, Rev. Med. Chir., 1959, 1, 117—119.

Cărpinișan C., Dumitrescu S., Ștefănescu-Mîndru C., Alexiu O., Nicolescu P. — Sechestrația pulmonară, Chirurgia, 1958, 5, 653—665.

Cărpinișan C., Stan A. — Considerații clinice și terapeutice asupra tumorilor și chisturilor mediastinale, Ftiziologia, 1970, 4, 363—371.

Cărpinișan C., Ștefănescu-Mîndru C., Ciobanu C. — Considerații asupra unui caz de agenezie pulmonară stîngă, Ftiziologia, 1957, 6, 554—557.

Chișleag Gh., Dinu C., Mihăilescu V. — Cu privire la bronhia traheală dreaptă, Oncologia și radiologia, 1964, 4, 311—315.

Cucu P. — Asupra diviziunii sistemului bronșic. Societatea de medici și naturaliști, Iași, Secția de ftiziologie, 13. VI. 1968.

Cucu P., Bumbăcescu N. — Dilatația traheei și a bronhiilor principale. Societatea de medici și naturaliști, Iași, Secția de ftiziologie, 3. VI. 1957.

Cucu P., Bumbăcescu N., Arbore Georgeta, Gheorghiu V. — Emfizemul bulos gigant, Rev. med. chir., 1970, 3, 613—618.

Cucu P., Mihăilescu V., Arbore Georgeta, Petrescu G. — Asupra unui caz de agenezie de arteră pulmonară dreaptă. Societatea de medici și naturaliști, Iași, Secția de ftiziologie, 16. IV. 1970.

Cucu P., Păun Maria — Asupra posibilităților de studiu anatomic a sistemului bronșic prin utilizarea nitrocelulozei. Societatea de medici și naturaliști, Iași, Secția de ftiziologie, 12. XII. 1968.

Damian N., Ciurdea A., Mangiulea V., Damian Rodica — Traheobronhomegalie cu diverticuloză traheobronșică asociată, Ftiziologia, 1969, 4, 363—366.

Daniello L., Tomoșoiu M., Culcițchi N., Manksch-Mercedes — Emfizemul bulos gigant, Ftiziologia, 1963, 1, 13—20.

Delarue J., Paillas J., Abelanet R., Chomette G. — Les bronchopneumopathies congénitales, Les Bronches, 1959, 2, 114—196.

Franchini C., Palatresi R., Canepari C. — La bronche trachéale, Les Bronches, 1956, 5, 514—526.

21.

TUMORILE TRAHEOBRONHOPULMONARE BENIGNE

Tumorile benigne ocupă un loc restrîns în patologia tumorală traheobronhopulmonară, frecvența lor fiind de numai 3%, în raport cu tumorile maligne, care domină această patologie într-o proporție de 95—97%. Ele pot fi întîlnite la toate vîrstele, atît la bărbați, cît și la femei.

Deși forma histologică clasifică aceste tumori ca benigne, evoluția în timp, dar mai ales dezvoltarea lor în volum pune în pericol viața bolnavilor, nu atît prin riscul transformării maligne, cît mai ales prin tulburările pe care le condiționează: compresiuni ale organelor vecine, atelectazii și procese inflamatorii etc.

Etiopatogenia tumorilor traheobronhopulmonare benigne este și mai puțin cunoscută ca a celor maligne. În schimb, clasificarea morfo-patologică a lui Abricosov, adoptată la noi de Nasta și Eskenasy cuprinde toate formele histologice:

— tumori mezenchimale: fibromul, condromul, lipomul, miomul, angiomul;

— tumori epiteliale: papilomul și polipul (granulomul) bronșic sau traheal;

— tumori nervoase: neuro-fibromul intrapulmonar;

— tumori dizembrioplazice: teratomul, hamartomul.

Tumorile conjunctive (mezenchimale): sînt mai frecvente decît toate celelalte tumori benigne la un loc. Dintre ele, *fibromul* este cel mai des întîlnit (5—10% din totalul tumorilor benigne). El poate fi localizat atît endotraheal sau endobronșic, cît și intrapulmonar.

Fibromul endotraheal sau endobronșic se prezintă ca o mică tumoretă pediculată, cu diametrul de 2—3 cm, suprafață netedă și culoare alb-sidefie sau rozată; forma în iceberg este foarte rar întîlnită.

Fibromul intraparenhimatos este o tumoră încapsulată care poate atinge dimensiuni foarte mari, cu diametrul de 10—15 cm sau chiar mai mult. Tumora se dezvoltă în plin parenchim pulmonar, are consistență dură, cu fibrele de colagen dispuse în fascicule; ea poate prezenta zone de calcifiere sau poate suferi transformări mixomatoase sau chistice. Diagnosticul nu poate fi precizat decît histologic, deoarece clinic fibromul intrapulmonar este mult timp asimptomatic, chiar cînd dimesiunile lui sînt voluminoase; el este de cele mai deseori o descoperire radiologică întîmplătoare. În schimb, fibromul intrabronşic sau intratraheal se manifestă precoce printr-o simptomatologie zgomotoasă, determinată de obstrucţia căii aeriene: wheezing, prezent în tumorile traheale, dar şi în cele ale bronhiilor primitive, orientînd în mod fals diagnosticul spre astmul bronşic; tusea iritativă, uscată, cu o senzaţie de gîdilare supărătoare în gît sînt urmate, odată cu creşterea în dimensiuni a tumorii, de dispnee, febră şi tuse productivă, trădînd constituirea atelectaziilor şi infecţiilor retrostenotice. Bronhoscopia, completată cu biopsia pe cale endobronşică, precizează diagnosticul. Pentru localizarea intrapulmonară, examenul radiologic poate fi orientativ, fibromul fiind de obicei o tumoră rotundă, cu intensitate radiologică aproape costală, care face dificil diagnosticul diferenţial cu tuberculomul sau metastaza pulmonară unică.

Tratamentul este exclusiv chirurgical. Fibromul pediculat al traheei sau bronhiilor primitive poate fi extirpat pe cale bronhoscopică, dar comportă riscul de a fi scăpat din pensă şi pierdut în porţiunile distale ale arborelui traheobronşic. Pentru acest considerent se recomandă ca tentativa de extracţie pe această cale să evite bronhoscopia sub anestezie generală, efortul reflex sau dirijat de tuse reuşind de obicei expulzia tumorii din arborele traheo-bronşic.

Fibromul endotraheal sau endobronşic cu bază largă de implantare sau în iceberg obligă la extirpare chirurgicală cu rezecţie cuneiformă sau circumferenţială a traheei sau bronhiei interesate şi anastomoză termino-terminală. Localizarea pe o bronhie lobară, uneori chiar pe una din bronhiile primitive, pe care o obstruează, este însoţită de atelectazii bronşiectazii şi infecţii în teritoriul pulmonar retrostenotic şi obligă la abandonarea chirurgiei conservatoare şi reconstructive, în favoarea rezecţiei teritoriului pulmonar bolnav.

Extirparea chirurgicală a fibromului intrapulmonar se realizează de cele mai multe ori prin enucleerea tumorii, întotdeauna încapsulată şi avînd un bun plan de clivaj cu parenchimul pulmonar din jur.

Condromul pulmonar, tumoare foarte rară, dezvoltată probabil pe seama ţesutului cartilaginos al unei bronhii, este de obicei unic, dar poate fi şi multiplu. Microscopic este constituit din ţesut cartilaginos şi hialin cu celule mari, dar poate prezenta şi calcificări. Simptomatologia este redusă sau inexistentă şi devine manifestă doar cînd tumora se dezvoltă spre lumenul bronşic, dar rămîne necaracteristică chiar în aceste situaţii. Diagnosticul clinic şi radiologic este dificil, mai ales dacă avem în vedere raritatea afecţiunii; de cele mai deseori este precizat numai de examenul histologic al piesei de rezecţie. Operaţia, de obicei tot o enucleere a tumorii din parenhimul pulmonar, este justificată de dificultăţile diagnosticului diferenţial cu alte tumori benigne, dar mai ales cu cancerul bronhopulmonar.

Osteomul pulmonar este o tumoare tot atît de rară, considerată ca rezultînd din osificarea unor leziuni cicatriceale pulmonare sau ca metaplazia osoasă a unor tumori conjunctive.

Lipomul cu localizare bronşică sau pulmonară este de raritate extremă, are originea în ţesutul grăsos al peretelui bronşic, mai ales al bronhiilor mari. Este o tumoră rotundă, cu dimensiuni reduse şi coloraţie alb-gălbuie, încapsulată şi învecinată unui perete bronşic. Localizarea intraparenhimatoasă este excepţională, tumora fiind situată, în aceste situaţii, subpleural.

Leiomiomul, tumoră musculară cu localizare pulmonară excepţională, se dezvoltă de obicei din ţesutul muscular al pereţilor bronşici, este de obicei unic, dar s-au descris şi localizări multiple. Forma cu dezvoltare intrabronşică are, de obicei, o bază largă de implantare şi un aspect nodular. Forma cu evoluţie intraparenhimatoasă se prezintă ca o tumoră încapsulată, care poate atinge dimensiuni foarte mari, cu diametrul pînă la 10—15 cm. Histologic, se pot deosebi mai multe forme: cele mai obişnuite sînt leiomiomul, leiomiofibromul şi rabdomiomul; ca forme particulare au fost descrise mioblastomul şi mixomul pulmonar. Diagnosticul diferenţial al tumorilor avînd origina în ţesutul muscular, cu celelalte tumori benigne pulmonare, este dificil şi elucidat numai de examenul histopatologic al piesei de rezecţie.

Angiomul (sau hemangiomul pulmonar) este în realitate o malformaţie vasculară congenitală, o displazie embrio-fetală, doar aspectul radiologic fiind cel al unei tumori pulmonare. Există două forme anatomopatologice ale afecţiunii: hemangiomul cavernos (sau anevrismul arterio-venos pulmonar) şi hemangiomul capilar, localizat intraparenhimatos sau subpleural, cu predilecţie în lobii inferiori. Macroscopic, sînt formaţiuni bine delimitate, dar neîncapsulate, pereţii tumorii fiind constituiţi din vene şi artere dilatate. Manifestările clinice dominante sînt cianoza şi dispneea, mai mult sau mai puţin accentuate, în funcţie de importanţa scurtcircuitului vascular (şuntul arterio-venos). Ele sînt însoţite şi de manifestări locale: tuse cu expectoraţie sero-mucoasă, uneori hemoptizii. Examenul radiologic evidenţiază opacităţi pulmonare unice sau multiple, care îşi pot modifica volumul. Peritumoral, se pot constitui zone de atelectazie, care explică simptomatologia locală a afecţiunii. Rupturile ce pot surveni la nivelul anevrismelor arterio-venoase explică hemoptiziile, de obicei de mică importanţă, dar care uneori pot îmbrăca un aspect dramatic prin cantitatea mare de sînge pierdut. Hemangiomul capilar este mai rar întîlnit decît anevrismul arterio-venos pulmonar, manifestările clinice şi radiologice sînt mai discrete, în schimb tulburările hemodinamice pe care le determină sînt mai evidente. Investigaţia specifică care precizează diagnosticul de hemangiom pulmonar este angiopneumografia.

Tumorile epiteliale benigne ale plămînului sînt mai rare ca cele de origine mezenchimală.

Polipul bronşic este o formaţiune tumorală de dimensiuni reduse şi de natură inflamatorie, cunoscut şi sub denumirea de granulom bronşic. Este întîlnit mai frecvent la bolnavii care au avut în trecut o tuberculoză ganglio-bronşică sau infecţii bronşice repetate. O formă particulară de granulom bronşic a apărut după introducerea pe scară largă a rezecţiilor în tratamentul bolilor pulmonare; el a fost descris sub numele de „granulom al firului de sutură bronşică“, determinînd o adevărată patologie a bontului bronşic după rezecţiile pulmonare. Relativ frecvent după suturile manuale cu fire de mătase, in, sau material plastic, a dispărut aproape complet după generalizarea tehnicilor de sutură mecanică a bronhiei cu agrafe de tantal. Manifestările clinice ale granulomului bronşic sînt de obicei discrete sau total absente; alteori, o tuse iritativă, supărătoare și rebelă la tratamentele obișnuite, conduce la efectuarea bronhoscopiei și precizarea diagnosticului prin biopsie, care obiectivează natura inflamatorie a tumorii. Tratamentul constă în extirparea și cauterizarea, la nevoie repetată, tot pe cale endoscopică.

Papilomul bronșic este localizat frecvent la nivelul bronhiilor mari, dar poate fi găsit și pe bronhiile mici. Atunci cînd este multiplu, poate avea și alte localizări concomitente: laringiene sau traheale, ceea ce a ridicat suspiciunea etiologiei virale. Aspectul macroscopic la examenul endoscopic este al unei tumori pediculate, de dimensiuni variabile, cu suprafața neregulată, care prin volumul său, uneori apreciabil, poate produce obstrucția bronșică, mai ales în localizările pe bronhiile cu calibru mic, uneori însă chiar pe bronhiile primitive.

Adenomul bronșic ocupă un loc deosebit în patologia tumorală, la granița dintre benignitate și malignitate. Încadrat de autorii americani între tumorile benigne ale traheei sau bronhiilor, el are trei varietăți: carcinoidul, cilindromul și tumora muco-epidermică. Carcinoidul traheal sau bronșic este de cele mai multe ori o tumoră pediculată, diagnosticul și tratamentul suprapunîndu-se pe cel al fibromului cu aceeași localizare. În schimb, cilindromul și tumora mucoepitelială infiltrează pereții traheali sau bronșici și beneficiază în mai mică măsură de tratamentul chirurgical, implicînd în localizarea traheală rezecții circumferențiale ale traheei, de întindere prea mare pentru a permite anastomoza terminoterminală în condiții de comoditate tehnică și de evoluție postoperatorie simplă.

Simptomele principale sînt reprezentate de hemoptizii sau/și infecții distale bronșice.

Literatura europeană încadrează aceste tumori în categoria celor maligne, situîndu-le la pragul inferior al malignității: cu structură histologică benignă, de origine epitelială, cu potențial redus sau nul de metastazare, dar cu potențial relativ crescut de malignizare prin transformare în carcinom epidermoid (aproximativ 10%). Ca frecvență adenomul constituie cca 3% din tumorile primare pulmonare. Tratamentul de elecție este rezecția, largă, de obicei pneumonectomie și mai rar lobectomie.

Tumorile nervoase bronhopulmonare benigne pot fi unice sau multiple, sînt de obicei localizate centrohilar sau parahilar intraparenhimatos, dar pot avea uneori și localizare subpleurală. Diagnosticul diferențial cu alte tumori benigne pulmonare este greu, sau deloc realizabil prin examenul clinic și radiologic. Diagnosticul pozitiv este întotdeauna histopatologic și evidențiază structură de neurofibrom intrapulmonar, dezvoltat pe seama țesutului nervos vegetativ din stroma pulmonară.

Acest tip de tumoră mai poate fi întîlnit cu localizare pulmonară a unei boli generale, neurofibromatoza generalizată (Recklinghausen), boală al cărei diagnostic este ușor de precizat prin prezența tumorilor periferice. Rezecția chirurgicală a tumorilor pulmonare, care pot atinge uneori dimensiuni remarcabile, nu este justificată decît atunci cînd determină tulburări mecanice ce pun în pericol viața bolnavului.

Tumorile dizembrioplazice benigne sînt formațiuni tumorale cu evoluție foarte lungă și sînt reprezentate de teratomul și hamartomul pulmonar.

Teratomul pulmonar este foarte rar, se poate dezvolta intraparenhimatos sau poate avea o origine mediastinală, cu extensie pulmonară secundară. Se întîlnește sub două forme:

— Chistul dermoid, forma cea mai frecventă, care se prezintă ca o tumoră bine delimitată, rotundă sau ovalară, cu diametrul variabil, ce poate atinge 10—15 cm, cu un conținut lichidian galben-vîscos sau șocolatiu și cu resturi embrionare (păr, dinți, unghii). Prin evoluția în timp, poate eroda o bronhie, în care fistulizează și se poate suprainfecta.

— Blastomul pulmonar (teratomul solid) este o tumoră disembrioplazică dezvoltată din celule ce aparțin unei componente embrionare. Se prezintă ca o tumoră bine delimitată, cu evoluție obișnuită spre corticalitatea plămînului, iar histologic prezintă o structură pulmonară embrionară.

Hamartomul pulmonar este o formațiune tumorală dezembrioplazică, relativ frecventă atît la bărbați cît și la femei, care se dezvoltă în bronhiile mici sau în parenchimul pulmonar. Are o formă circumscrisă, rotundă, bine delimitată de țesutul din jur, cu suprafața netedă sau boselată. Localizarea poate fi bronșică, dar de obicei este intraparenhimatoasă, iar în structura sa histologică intră un amestec de țesuturi: epitelial, fibros, grăsos, cartilaginos și chiar osos. Cînd predomină structura cartilaginoasă poartă denumirea de hamartocondrom, care este forma cea mai frecvent întîlnită. Hamartomul endobronșic nodular este mai rar, poate ajunge pînă la diametrul de 2—3 cm, poate determina semne de iritație bronșică (tuse iritativă rebelă la tratament) și este de obicei descoperit bronhoscopic, după o lungă evoluție. O hamartocondromatoză bronhică difuză a fost observată o singură dată de Debré.

Atît hamartomul endobronșic, cît mai ales cel pulmonar, pot fi diagnosticate radiologic, determinînd opacități pulmonare regulate, asimptomatice sau cu simptomatologie foarte săracă, cu evoluție foarte lentă și prezentînd uneori diferențe de intensitate în sînul opacității tumorale, destul de caracteristice pentru a favoriza orientarea diagnosticului.

Tratamentul este numai chirurgical și constă în extirparea tumorii printr-o mică pneumotomie, care permite întotdeauna enucleerea cu multă ușurință a tumorii. Dealtfel, tratamentul chirurgical al hamartomului pulmonar, ca și al celorlalte tumori pulmonare benigne, nu este justificat atît de intenția extirpării lor, cît mai ales de dificultățile majore ale diagnosticului diferențial cu formele incipiente ale cancerului bronhopulmonar, care în acest stadiu este tot atît de asimptomatic ca și tumorile benigne. În schimb, examenul histopatologic extemporaneu permite rezecția chirurgicală corespunzătoare, iar cancerele operate în acest stadiu conduc la supraviețuiri tardive peste 5 ani de 2—3 ori mai numeroase decît al cancerelor pulmonare operate în stadiul simptomatic.

BIBLIOGRAFIE

Anastasatu C., Ene S., Röhrich I. — Condromul pulmonar, *Chirurgia*, (Buc.), 1962, 2, 411.

Bruckner I., Anastasatu C., — *Pneumologia*, Ed. Medicală București, 1965.

Buruiană M., Stinghie V. — Condrom bronșic într-un caz de tuberculoză pulmonară și laringiană activă și fibrotorax endopleural terapeutic, *Ftiziologia* (Buc.), 1971, XX, 5, 533.

22.

TUMORILE BRONHOPULMONARE MALIGNE

Ponderea tumorilor maligne din totalul tumorilor intratoracice reprezintă 95%. Dintre acestea tumorile bronhopulmonare maligne ocupă primul loc cu o pondere de >90%. În cadrul lor se includ în primul rînd, cancerul bronhopulmonar primitiv, în al 2-lea rînd sarcoamele bronhopulmonare, tumorile pulmonare metastatice (secundare) și alte tumori pulmonare mai rare, cu aspect semimalign.

22.1. CANCERUL BRONHOPULMONAR PRIMITIV

Definiție și istoric. Cancerul bronhopulmonar primitiv include cazurile de cancer care se dezvoltă în mod primitiv de regulă din epiteliul bronșic, invadînd ulterior și parenchimul pulmonar. Unii autori (în special bronhologii) consideră că denumirea corectă ar fi de cancer *bronhogen* sau *bronhogenetic*. Cei mai mulți folosesc însă pe aceea de *cancer pulmonar* (sau *bronhopulmonar*), care nu exclude ideea originii predominant bronhogenică a acestuia, reflectă mai bine coafectarea bronșică și parenchimală și nu este nici incorectă anatomic, deoarece bronșiile fac parte integrantă din plămîn.

Confundat în antichitate cu ftizia și cu alte boli pulmonare consumptive, cancerul pulmonar a fost semnalat pentru prima dată, fără a fi bine individualizat, în sec. XVI de Paracelsus și de Agricola ca *male metallorum*, la minerii din Schneeberg (1531) (Saxonia) și din St. Joachimstal (1556). Diagnosticul a fost pus retrospectiv mult mai tîrziu de Hesse și Härting (1879). Între timp Bayle (1810) l-a descris sub numele de „ftizie canceroasă“ considerîndu-l ca a 6-a formă de ftizie. Meritul de a-l fi individualizat ca entitate nosologică sub denumirea de „encefaloidul plămînului“ îi revine, cîțiva ani mai tîrziu, lui Laennec. Walsche (1843) îi dă primul numele de „cancer al plămînului“.

Pînă la sfîrșitul sec. al XIX-lea sînt studiate în detaliu aspectele sale clinice (Stokes, Jacquoud, Darolles, Marchiafava) și morfopatologice (Virohow, Ménetrier etc.). În primele decenii ale sec. XX se precizează aspectele radiologice ale bolii în stadiul ei manifest, corelate cu cele morfologice (Letulle, Huguenin, Delarue ș.a.). Ulterior, prin introducerea noilor metode de investigație bronhoscopică, citodiagnostică, bioptică, funcțional respiratorie etc., devine posibilă diagnosticarea bolii într-o fază relativ mai precoce, operabilă (Adler, Lemoine).

Chirurgia de exereză larg dezvoltată și perfecționată după 1946 (Overholt, Björk, Derra, Cărpinișan), oferă pentru prima dată posibilitatea unor rezolvări terapeutice a cazurilor, cu condiția realizării unui diagnostic sistematic, cît mai timpuriu. La aceasta se adaugă cu mai puțin succes radioterapia (Beclère), citostaticele (Gilman) și mai recent imunoterapia. În ultima perioadă se dezvoltă de asemenea preocupările de epidemiologie și profilaxie, legate în special de combaterea fumatului și a poluării atmosferice (Lickint, Doll). La noi au adus contribuții în materie Popper și colab. (1955), Nasta și colab. (1961) etc.

Sarcoamele pulmonare și tumorile semimaligne au fost identificate mult mai rar și mai tîrziu. Interesul crescînd care se acordă în prezent studiului etiologiei, diagnosticului precoce și terapiei complexe a cancerului pulmonar, aflat și el în creștere continuă, se oglindește în literatura imensă a problemei, ca și în crearea a zeci de institute și colective de cercetare și în organizarea reuniunilor științifice multiple, naționale și internaționale, din acest domeniu*.

Date epidemiologice. Cancerul pulmonar este o boală în plină extensiune, îndeosebi în țările industrializate și în care practica fumatului datează de mai multă vreme. El nu a început să crească decît după primul război mondial: în unele țări mai devreme (Anglia, 1900), în altele mai tîrziu (Danemarca, 1930). Datele de ansamblu din țările vest și nord europene, ca și cele nordamericane, arată o creștere o *mortalității* prin cancer pulmonar de la 2—3$^{0}/_{0000}$ în perioada 1920—1930, la 10—20$^{0}/_{0000}$ în perioada ultimului război mondial și la 70 și peste 70$^{0}/_{0000}$ în ultima perioadă.

Boala afectează de 3—6 ori mai mult bărbații, în special fumătorii trecuți de 50 ani, ajungînd la cifre de 200—250$^{0}/_{0000}$ (în unele țări chiar 500$^{0}/_{0000}$), în raport cu femeile, la care cifra maximă atinge 40—60$^{0}/_{0000}$. Este de menționat însă că de cînd femeile au îmbrățișat mai larg obiceiul fumatului, riscul lor de cancer pulmonar a crescut apreciabil și tinde să crească în prezent într-un ritm mai accelerat decît la bărbați (131). Vîrsta cea mai frecvent interesată este cea după 45—50 ani, dar există tendința ca și vîrstele mai tinere să fie mai des afectate. La copii survin doar cazuri de excepție.

Incidența cancerului pulmonar se evaluează mai greu direct, din lipsa unei evidențe corecte, dar se poate calcula indirect din mortalitate înmulțită cu un coeficient de 1,2; ea se calchează deci îndeaproape, la un nivel ceva mai ridicat, pe cifrele menționate.

Între țările cu mortalitatea, respectiv incidența, cea mai ridicată (peste 50$^{0}/_{0000}$), se numără Marea Britanie cu Scoția, S.U.A., Belgia, Olanda, Cehoslovacia, Danemarca, Ungaria, R.F.G. ș.a. Cele mai scăzute cifre (sub 30$^{0}/_{0000}$) se găsesc în țările sudamericane (evidență incompletă), în Japonia, Israel, ș.a. Extinderea actuală a bolii corelează cu extinderea fumatului în perioada cu 20—30 ani anterior. Majoritatea țărilor se află la mijloc. Pentru mai mult de jumătate din țările și populația lumii cancerul pulmonar a devenit în ultimii ani o problemă primordială de sănătate publică (10).

În țările neindustrializate și în care fumatul nu s-a răspîndit decît după al doilea război mondial, cancerul pulmonar prezintă o mortalitate scăzută, sub 5—10$^{0}/_{0000}$, dar cu tendință de creștere în viitor.

---

* În bibliografie s-au citat numai parțial lucrările folosite în text sau în care se pot găsi completări la aspectele tratate foarte pe scurt în limitele economiei generale a volumului.

Țara noastră se situează între țările cu mortalitate moderată prin cancer pulmonar, dar în creștere continuă în ultimele decenii: de la $2{,}9\,^0/_{0000}$ în 1949, la $22{,}8\,^0/_{0000}$ în 1981 (fig. 22.1). Bărbații sînt și la noi mai afectați decît femeile (în raport de 5 : 1) (fig. 22.2), iar tendința de extindere a bolii se manifestă la ambele sexe cu aceeași rată anuală (3,5% și 3,2% în perioada 1965—1978). Sînt afectate mai ales grupele de vîrstă 55—75 de ani (fig. 22.3). Repartiția diverselor tipuri histologice este deosebită la bărbați, la care predomină cancerul epidermoid urmat de cel

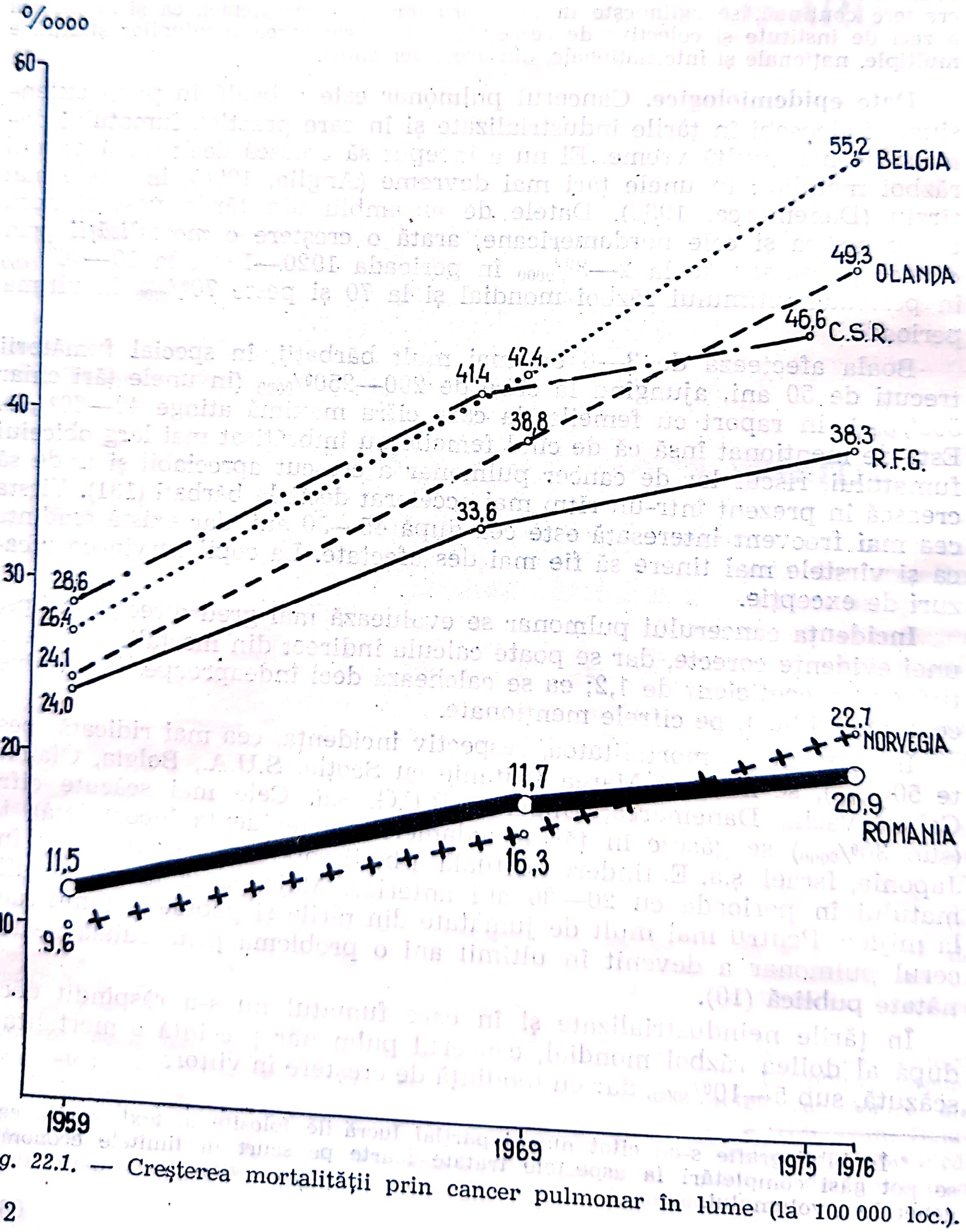


Fig. 22.1. — Creșterea mortalității prin cancer pulmonar în lume (la 100 000 loc.).

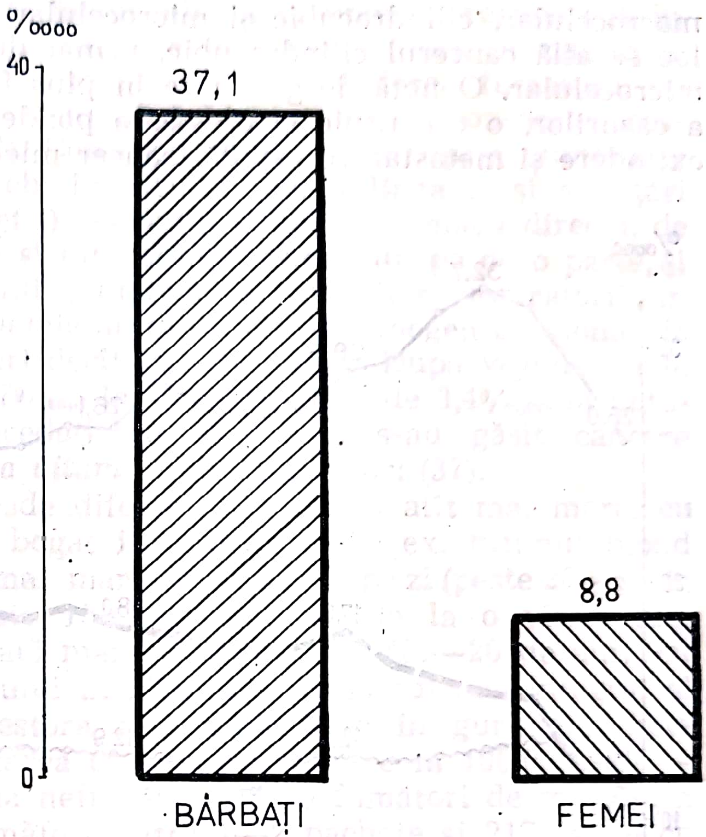
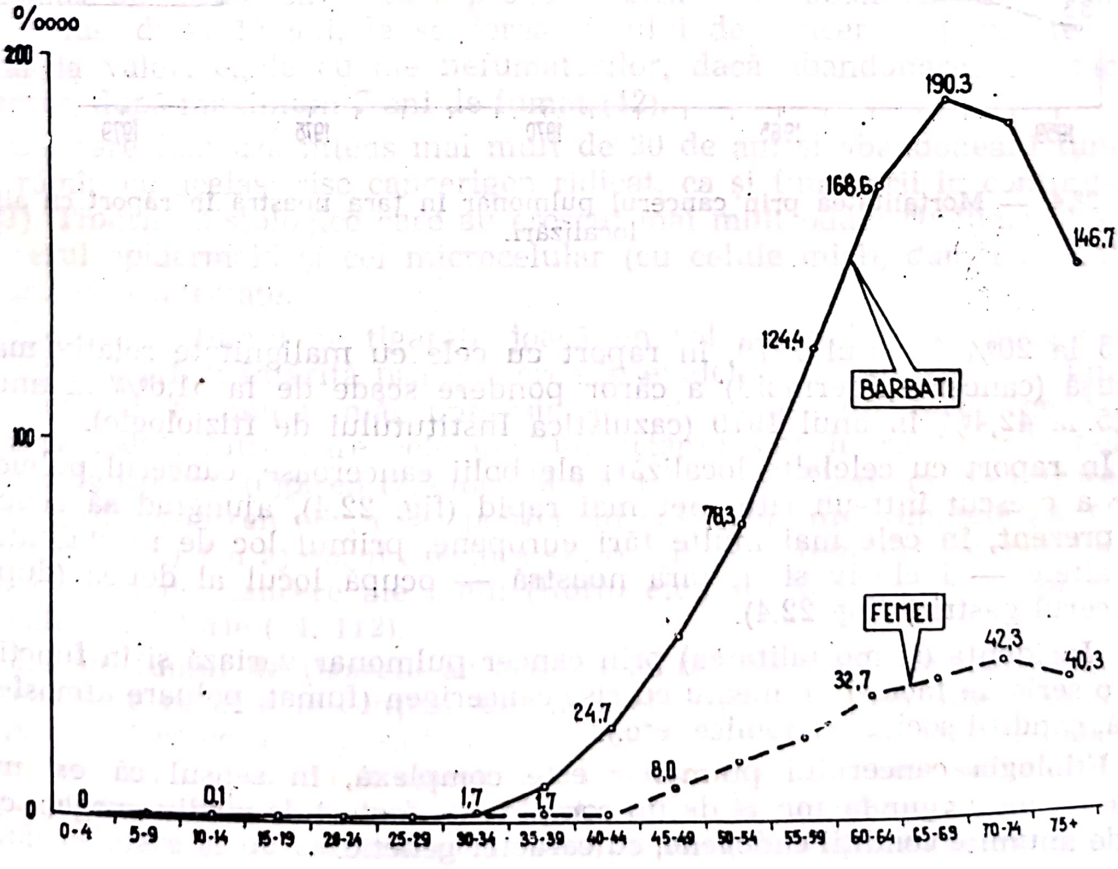


Fig. 22.2. — Mortalitatea prin cancer pulmonar comparativ la bărbați și femei (la 100 000 locuitori).

Fig. 22.3. — Mortalitatea prin cancerul pulmonar pe grupe de vîrstă și sexe în 1979 (la 100 000 locuitori).



macrocelular, cilindrocubic și microcelular și la femei, unde pe primul loc se află cancerul cilindrocubic, urmat de epidermoid, macrocelular și microcelular. O notă de gravitate în plus față de creșterea procentimilă a cazurilor, o constituie și creșterea ponderii formelor mai maligne, cu extindere și metastazare rapidă (cancer microcelular), de la 5,9% în anul

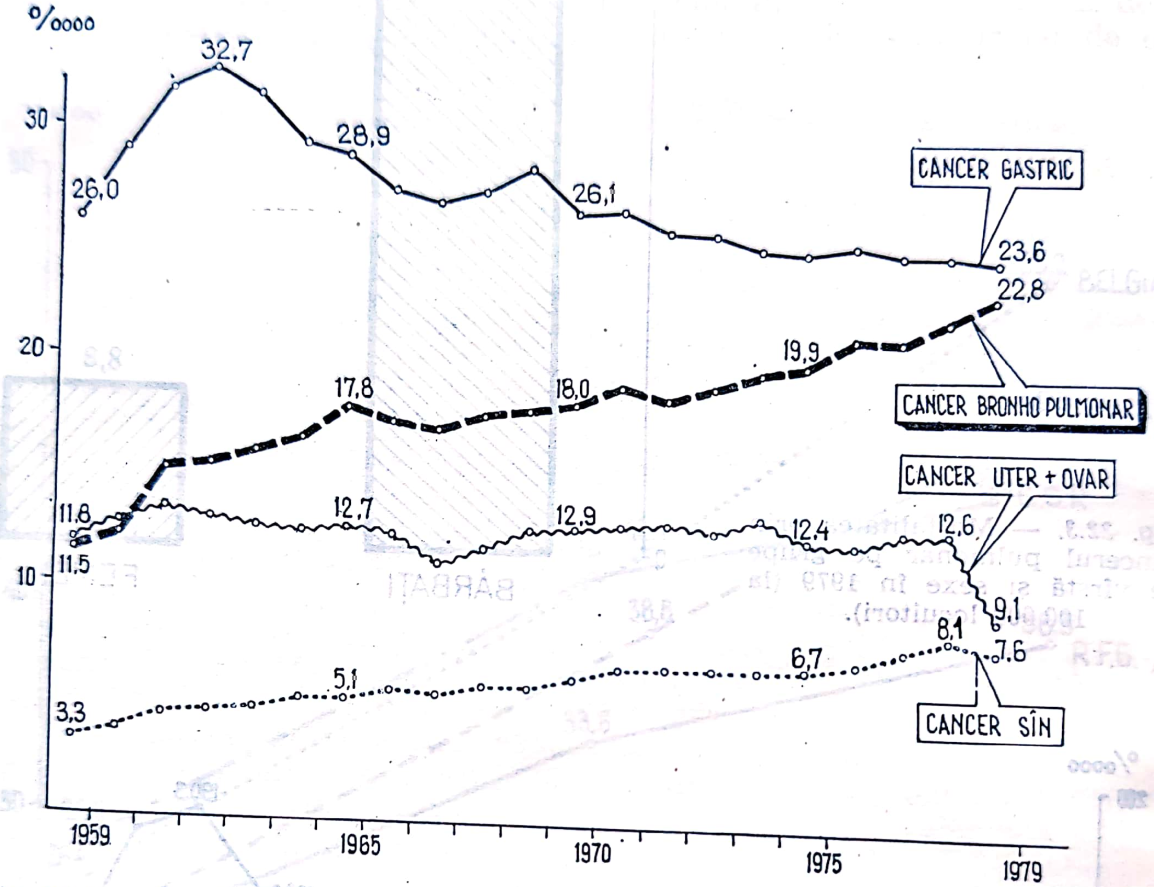


Fig. 22.4. — Mortalitatea prin cancerul pulmonar în țara noastră în raport cu alte localizări.

1975 la 20% în anul 1979, în raport cu cele cu malignitate relativ mai redusă (cancer epidermoid) a căror pondere scade de la 51,6% în anul 1975 la 42,4% în anul 1979 (cazuistica Institutului de ftiziologie).

În raport cu celelalte localizări ale bolii canceroase, cancerul pulmonar a crescut într-un ritm net mai rapid (fig. 22.4), ajungînd să ocupe în prezent, în cele mai multe țări europene, primul loc de mortalitate; în altele — inclusiv și în țara noastră — ocupă locul al doilea (după cancerul gastric) (fig. 22.4).

Incidența (și mortalitatea) prin cancer pulmonar variază și în funcție de o serie de factori de mediu cu risc cancerigen (fumat, poluare atmosferică, condiții social-economice etc.).

Etiologia cancerului pulmonar este complexă, în sensul că ea nu ține de un singur factor, ci de un complex de factori de mediu exogen, ca și de anumite condiții endogene, cu caracter genetic.

Rolul fumatului. Principalul factor etiologic, unanim recunoscut în prezent este *fumatul* (8). Între primii care au făcut legătura cauzală între extinderea cancerului aparatului respirator și extinderea fumatului în perioada cu 25 ani precedentă, se numără Lickint, care a consacrat acestui subiect și o monografie (82). Concomitent și ulterior, prin numeroase anchete epidemiologice, îndeosebi în S.U.A., Marea Britanie și alte țări vest- și nordeuropene (66, 42, etc.) s-a putut stabili o corelație directă, de tip doză-efect, între extinderea și intensitatea fumatului pe de o parte, și prezența și creșterea cancerului pulmonar și al căilor respiratorii, în general, de cealaltă parte (8). Datele arată un risc carcinogen pulmonar de 30—60 ori mai mare la fumători decît la nefumători. După Wynder (130) în S.U.A. acest risc este de 217$^{0}/_{0000}$ la fumători, față de 3,4$^{0}/_{0000}$ la nefumători. La marii fumători decedați de alte boli, s-au găsit cancere pulmonare nediagnosticate *intra vitam* în 6$^{0}/_{0}$ din cazuri (37).

Și între fumători există grade diferite de risc, cu atît mai mare, cu cît se fumează un tutun mai bogat în gudroane (de ex. tutunul blond față de cel brun), un număr mai mare de țigarete pe zi (peste 20—30 de țigarete) și pe ansamblu (peste 150 000 țigarete), de la o vîrstă mai fragedă (12—14 ani), pe o durată mai lungă de timp (15—20 de ani), cu inhalarea mai profundă a fumului în piept, cu consumul mai integral al țigaretelor, cu menținerea acestora mai mult timp în gură etc. Este elocventă, ca exemplu, constatarea că rata de cancere la 100 000 ani — bărbați a fost evaluată la 3,4 la nefumători, 61 la fumători de mai puțin de un pachet pe zi, 143 la fumătorii între 1—2 pachete și 217 la cei cu 3 sau mai mult de 3 pachete pe zi (66).

Pe un lot de 40 000 de medici britanici urmăriți timp de 20 de ani s-a constatat de asemenea — ca o probă inversă — că abandonarea fumatului a dus, după 15 ani, la scăderea riscului de cancer la jumătate sau chiar la valori egale cu ale nefumătorilor, dacă abandonarea s-a făcut precoce, după maximum 7 ani de fumat (42).

Cei care fumează intens mai mult de 20 de ani și abandonează fumatul rămîn cu același risc cancerigen ridicat, ca și fumătorii în continuare (121). Tipurile histologice care au crescut mai mult odată cu fumatul sînt cancerul epidermoid și cel microcelular (cu celule mici), dar și celelalte tipuri sînt coafectate.

Ipoteza că fumul de țigarete joacă un rol esențial în carcinogeneza pulmonară a fost întărită prin punerea în evidență, în compoziția chimică a tutunului, a unui număr impresionant de substanțe carcinogene și cocarcinogene, între care cele mai importante sînt hidrocarburile policiclice de tip benz(a)piren (2,5 mcg la 100 țigarete), dibenz-(a, h)-antracen, benz-(b)-fluorantren etc., ca și polifenolii (133, 76), nitrosaminele ș.a. (17) (Barnea, 1980). Cu ajutorul acestora s-a reușit să se reproducă experimental, la animale, cancere ale pielii (Roffo etc.) și chiar cancer respirator pe cale inhalatorie (14, 112).

La om fumul de țigarete ar acționa în primul rînd prin substanțele carcinogene pe care le conține, dar în același timp și prin alterarea *clearance*-ului *mucociliar*, pusă în evidență prin tehnici radioizotopice (53), și prin iritarea de durată a epiteliului bronșic. S-ar produce secvențial o hiperplazie a celulelor bazale, o metaplazie malpighiană, apariția de atipii celulare și de carcinoame *in situ*, urmate de carcinoame veritabile

(29). Asemenea modificări au şi fost constatate — în raport cu intensitatea fumatului — la fumătorii decedaţi de alte cauze decît cancerul pulmonar (14).

În acest proces ar interveni şi o serie de acţiuni enzimatice locale, în primul rînd aceea a arylhidrocarbon-hidroxilazei (AHH), căreia i se atribuie un rol principal în activarea hidrocarburilor policiclice înspre inducerea transformării maligne (18, 75), şi care a fost găsită semnificativ crescută în macrofagele alveolare şi în limfocitele fumătorilor, în raport cu nefumătorii (24).

Fumătorii de pipă au un risc carcinogen relativ mai scăzut, în special, deoarece nu inhalează fumul în plămîn.

Deşi fumatul trebuie admis ca un factor esenţial în carcinogeneza pulmonară, el nu explică totuşi o bună parte din cancerele pulmonare (pînă la 20%) care survin la nefumători sau la fumătorii moderaţi. În aceste cazuri intervin desigur alţi factori etiopatogenici, exogeni şi endogeni.

Poluarea atmosferică. Alături de fumat în „carcinogeneza inhalatorie“ este incriminată şi poluarea specifică marilor aglomerări urbane, dată, în special, de fumul rezultat din combustii incomplete în industrii (sau în încălzirea domestică), de gazele de eşapament în cantităţi crescînde ca urmare a dezvoltării automobilismului, ca şi de alte surse poluante, conţinînd hidrocarburi aromatice policiclice şi alte substanţe carcinogene (8). S-a evaluat că o creştere a benz(a)pirenului cu 1 mcg/1000 m^3 ar duce la creşterea cancerului pulmonar cu 5% (25).

Sînt şi anchete care nu găsesc însă un risc crescut de cancer pulmonar în mediul urban poluat, faţă de mediul rural nepoluat. Chiar dacă există un „factor urban“ de risc cancerigen, poluarea personală sau autopoluarea prin fumat este atît de răspîndită şi de intensă, încît estompează acţiunea eventual cancerigenă a acestui factor, respectiv a poluării atmosferice. După Green, substanţele nocive din fumul de ţigarete întrec de 100 000 ori pe cele din cea mai poluată atmosferă cunoscută. În populaţia din Londra sau din alte centre urbane intens poluate, ca şi în aceea trăind în condiţiile „pastorale“, din Noua Zeelandă, răspîndirea aproximativ egală a practicii fumatului duce la aceeaşi rată de cancer pulmonar, deşi poluarea atmosferică este foarte diferită (98). Şi un exemplu de la noi arată că în 10 oraşe cu grade de poluare atmosferică diferită nu s-au găsit corelaţii semnificative cu mortalitatea prin cancer pulmonar (39).

Singurii *poluanţi cu risc crescut carcinogen*, mai frecvenţi în industrie, dar prezenţi şi în atmosfera citadină, şi care potenţează acţiunea fumatului, sînt *praful de azbest* şi, în măsură mai redusă, beriliul, cromul, nikelul, arsenicul, mono- şi diclorometileterul etc. (113). Bolnavii cu azbestoză prezintă în 12—50% şi un cancer pulmonar. Riscul cancerigen al celor expuşi la azbest este de 3—4 ori mai mare decît al celor fără astfel de expunere (34). El a fost probat şi experimental (127). Ca tip histologic, în relaţia cu azbestul predomină carcinoamele cilindrocubice (adenocarcinoame). Un risc net carcinogen a fost atribuit, în S.U.A., fibrelor de azbest (Chrisotil) puse în evidenţă în probele de aer, — între 1—50 nanograme pe cmc — provenite din manipularea substanţelor izolante folosite în construcţia zgîrienorilor (83).

Şi mai importantă este poluarea industrială sau ocupaţională din fabricile de materiale ignifuge, garnituri de frîne şi ambreiaje etc. în care se lucrează cu anthofilită, amozită, crocidolită, tremolită sau mai ales chrisotil, toate conținînd praf de azbest. Rata de mortalitate prin cancerul pleuro-pulmonar (carcinoame bronșice și mezotelioame pleurale) găsită în asemenea condiții este ceva mai mult de cît dublă (64‰₀) față de restul populației (31‰₀). Expunerea concomitentă la praful de azbest și la fumul de țigarete ridică riscul oncogen pulmonar la de 8 ori față de fumat fără azbest și la de 90 ori față de cei neexpuși nici la azbest nici la fumat (110).

Se citează de asemenea rate mai crescute de mortalitate prin cancerul pulmonar la muncitorii expuși la praful de crom (Chromat-lungenkrebs) și de nikel și concomitent la fumul de țigarete.

Radiația ionizantă. Iradierea internă profesională cu radon sau derivații lui, din minele de uranium, implică de asemenea un risc apreciabil carcinogenetic, în funcție de gradul de expunere evaluat în unități WLM (working-level-months) ca și de alți factori (în primul rînd fumatul) sau cofactori asociați. Cancerul pulmonar la minerii de uraniu din S.U.A. a fost găsit de 10 ori mai frecvent decît în populația generală. Tipul histologic predominant este cancerul microcelular. Excesul de decese datorat iradierii a fost estimat la 20—30 cazuri la 1 milion bărbați trecuți de 65 ani (132). Cu radon s-au obținut și tumori pulmonare (modele experimentale) la șobolani (97) și la hamsteri. Un anumit grad de iradiere internă determină și ^{210}PO din fumul de țigarete (30).

În ce privește iradiația *externă* a populației, prilejuită de diversele investigații radiologice sau din alte surse radioactive, ea este situată în prezent pe un plan secundar și aleator în comparație cu fumatul și cu ceilalți factori de risc menționați.

Alți factori de risc carcinogen sau cocarcinogen, formînd o listă foarte lungă și încă neîncheiată, vin mai rar în considerație. Între ei se numără o serie de agenți *chimici:* în afara hidrocarburilor amintite, gudroanele din cărbune, gazul-muștar (iperita), unele anestezice (clormetileterul), arsenicul (din insecticide, pesticide), fibrele de sticlă, clorura de polivinil, unele medicamente (alkilante și imunodepresoare), petrolul, creosotul, antracenul, haloeterii, unele uleiuri minerale (izopropil), prafuri metalice de SiO_2, beriliu, aluminiu, cadmiu, cupru, fier, plumb (plus cele deja amintite crom, nikel) etc. Efectul lor se poate suma cu cel al fumatului.

În legătură cu unii factori *nutriționali,* persoanele cu carențe de vitamina A ar avea un risc carcinogen pulmonar de 3—4 ori mai mare decît cele cu nivel ridicat de vit. A (21).

S-a găsit o corelație (inversă) și între cancerul pulmonar și gradul de insolație medie anuală (Stokes).

Agenții virali (în special particule de tip C) prezintă un risc posibil, însă insuficient demonstrat, de carcinom bronhioloalveolar (30).

Rolul unor pneumopatii infecțioase sau neinfecțioase din *antecedente* este de asemenea supus discuției. O probabilitate de risc carcinogen de două ori mai mare decît în populația generală (123) o prezintă leziunile tuberculoase cicatrizate, în special fistulele gangliobronșice, în așa-numitul „cancer cicatricial“ (77). În antecedentele canceroșilor pulmonari se găsește tuberculoză în 20,9% din care în 80% homolateral (58). Asociația cancerului cu tuberculoza, în care aceasta a precedat instalarea cancerului, a fost găsită în 7,5% (1).

Nu este exclus ca și alte procese inflamatorii nespecifice, capabile să determine proliferări intense ale epiteliului bronșic, să constituie în unele cazuri punctul de plecare al unui proces neoplazic (45). Un risc oncogen ridicat îl prezintă în mod special bolnavii de BPOC, datorat atît factorului comun fumat, cît și unor condiții speciale (anoxemie, hipoxemie) create de această boală. El este în raport de 60 : 1 față de riscul din populația generală și 2 : 1 față de riscul bărbaților vîrstnici fumători fără BPOC (10). Alte boli furnizante sînt silicoza, alveolita fibrozantă, sclerodermia.

Factorul genetic. Intervenția certă a unui factor genetic în etiologia cancerului pulmonar o constituie frecvența mai ridicată a acestuia (de 14 ori mai ridicată) la fumătorii cu antecedente de cancer în familie față de cei fără astfel de antecedente (122). În același timp faptul că boala nu survine decît într-o minoritate a cazurilor asupra cărora acționează factorii carcinogeni amintiți, denotă existența, la aceștia, a unui „teren predispus“ sau susceptibil, genetic determinat.

S-ar putea ca această susceptibilitate să constea între altele și într-o activitate crescută a enzimei AHH, capabilă — cum am văzut — să convertească hidrocarburile policiclice în metaboliți carcinogeni.

La canceroșii pulmonari capacitatea de a induce AHH în țesuturi (inclusiv în leucocite) a fost găsită de nivel mediu și ridicat în 96% (față de 55% la martori) (75). La primii s-a semnalat de asemenea o predominanță a grupului haptoglobinic Hp2 (51).

Anomalii cromozomiale caracteristice bolnavilor de cancer pulmonar nu au fost puse în evidență (107).

Factorul imun, condiționat și el genetic, joacă un rol indiscutabil — în curs de elucidare — în patogenia și evoluția cancerului pulmonar (și ale celorlalte tumori maligne). Bolnavii de cancer prezintă alterări de tip imunodepresiv, oglindite în depresiunea testelor cutanate (inclusiv la PPD). De regulă acestea preced îmbolnăvirea și o condiționează. Răspunsul imun — umoral sau celular — față de celulele canceroase (care se comportă ca antigeni) depinde de starea imună a organismului. Macrofagele alveolare, care posedă capacitatea de distrugere a acestor celule, induse specific de limfocitele T sau nespecific, printr-o limfokină insuficient cunoscută (Lenzini, 1979), prezintă, la bolnavii de cancer, alterări ale proprietăților lor chemotaxice și fagocitare (Lemoine, 1980). Alterările interesează și celelalte fagocite mononucleate (monocitele circulante, macrofagele tisulare). Recent s-a semnalat, chiar în cazurile relativ incipiente, o limfocitopenie constantă (în sîngele periferic) în contextul unei creșteri de ansamblu a leucocitelor. Fenomenul se află în corelație inversă cu cortisolul plasmatic și pe baza lui s-ar putea distinge, în 95%, tumorile pulmonare maligne de cele benigne (86). Un rol favorizant în inducerea cancerului a fost atribuit și unor subpopulații de limfocite T normale, condiționate genetic.

Factorul hormonal, relativ puțin studiat pare a fi prezent și el, îndeosebi la bărbați, la care — în caz de cancer — se constată instalarea precoce a unei insuficiențe gonadice, valori scăzute ale 17-cetosteroizilor și eliminări crescute ale estrogenilor urinari (88). S-au notat de asemenea creșteri ale cortizolemiei (în 40% din cazuri) și ale raportului 17 OH corticosteroizi/androsteron (102). Se consideră că și rezistența relativă a femeilor față de cancerul pulmonar (frecvența mai redusă, supraviețuiri mai lungi) ar putea avea, între altele, și o explicație endocrină.

Condiții sociale. Datele OMS de mortalitate prin cancer pulmonar în Europa (1970—1974) arată o relație netă cu produsul național brut, nu însă și cu „densitatea medicală" (Chronique OMS, 1978). O anchetă britanică pe categorii sociale de populație notează un nivel de mortalitate prin cancer pulmonar de trei ori mai ridicat (148‱) în categoria a V-a a muncitorilor necalificați față de categoria I a profesiunilor de vîrf (54‱). Este posibil ca diferența să fie parțial legată și de diferența în stilul și intensitatea fumatului. Foarte probabil intervin însă și alți factori de mediu social-economic: pauperismul, etilismul, migrațiile de populație etc. Nu este de ignorat în fine nici intervenția frecventă a unor cauze generatoare de conflicte sau depresiuni psihice (pierderi în familie, accidente, conflicte grave profesionale etc.), capabile să ducă la flectarea imunității în general, a celei anticanceroase în special.

În *concepția etiopatogenică actuală* îmbolnăvirea de ca. pulmonar a populației este o rezultantă a tuturor factorilor amintiți, între care, după estimări la scară internațională, fumatul predomină cu o pondere de 85—90%. Expunerea la noxe profesionale cancerigene adaugă un plus de aprox. 5%, iar radiația ionizantă încă aprox. 1%. Ceilalți factori au o pondere foarte redusă. Date similare am găsit și într-un lot propriu de 525 de cazuri cu cancer pulmonar anchetate sub aspectul factorilor de risc (10).

În fond este posibil ca impactul oncogen al factorilor menționați să se exercite numai pe un fond de susceptibilitate genetică în sensul discutat mai înainte și încă greu de definit mai exact. Deși aparent locală, boala are un determinism complex local și general și, odată instalată, devine curînd o afecțiune a întregului organism.

În ce privește *relația dintre factorii etiologici și diversele tipuri histologice* de tumori pulmonare maligne, fumatul ca principal element cauzal determină în primul rînd carcinoame epidermoide, în al 2-lea rînd carcinoame microcelulare. La nefumători predomină formele nediferențiate sau atipice (semimaligne) (5). Iradierea profesională și accidentală dă aceleași forme principale ca și fumatul. Expunerea la agenți chimici cu risc oncogen duce de regulă la cancere microcelulare, în al 2-lea rînd cancere epidermoide; în cazuri speciale (azbestul) — la mesotelioame. În cazul expunerii la clorură de polivinil s-au semnalat cancere cilindrocubice (adenocarcinoame). Agenții virali sînt incriminați în geneza carcinomului bronhiolo-alveolar.

Etiologia *sarcomului pulmonar* primitiv și a *tumorilor semimaligne* (carcinoid, cilindrom, tumori mucoepidermoide) este mai puțin cunoscută. Factorii etiologici extrinseci incriminați în extinderea carcinoamelor pulmonare inclusiv fumatul, au un rol neglijabil în geneza sarcoamelor și a tumorilor carcinoide. Vîrsta la care apar sarcoamele pulmonare este în general mai tînără (sub 50 ani) decît cea a carcinoamelor. Factorii endogeni apar mai importanți decît cei exogeni.

Histogeneza. În procesul neoplazic pulmonar declanșat de factorii etiologici și de risc oncogen menționați se disting cel puțin două faze evolutive de inițiere și de promovare.

Faza de inițiere cuprinde transformarea malignă a celulelor reactive sub influența directă sau indirectă (condiționată enzimatic) a carcinogenelor. Aceasta se referă atît la caractere genotipice (transmise în cursul proliferării celulare) cît și fenotipice.

Celula transformată pierde posibilitatea de răspuns la mecanismele de control ale vieții celulare și tisulare. Apar noi antigene de structură și de membrană (de histocompatibilitate) care dau un caracter de *non self* celulelor transformate malign, declanșînd reacții de rejecție sau de distrugere a acestora.

Procesul de transformare malignă durează atîta timp cît acționează factorii cancerigeni care duc la formarea clonelor maligne.

În relațiile lor cu țesutul înconjurător și organismul întreg, clonele maligne pot să fie distruse sau să supraviețuiască pe durate variabile de timp.

Faza de promovare a acestor clone este indusă de factorii cocarcinogeni, oncogeni și neoncogeni deja amintiți. Aceștia determină reacții proliferativ-regenerative, în care sînt antrenate și elementele transformate malign. Frontul de proliferare celulară, interesînd prin inducție transformatoare malignă și unele celule „virgine", crește treptat pînă cînd tumora devine evidentă anatomoclinic.

Structurile bronhopulmonare epiteliomezenchimale conțin elemente reactive capabile să fie transformate malign, cum sînt acelea care asigură regenerarea histofiziologică a epiteliilor bronșice și a componentelor mezenchimale subepiteliale.

Celula transformată malign, dobîndind noi calități genotipice pe care le transmite generațiilor celulare următoare, poate să păstreze alte calități neinfluențate sau influențabile mai tardiv. Comportamentul ei la nivel bronhopulmonar se manifestă citohistologic prin: păstrarea tipului mutant rezultat din celula-țintă, ca în carcinoamele macrocelulare pleomorfe puțin diferențiate; păstrarea limitată a stereotipului prozoplazic cu perpetuarea tipului celular major al epiteliului bronșic cilindro-secretor, ca în carcinoamele cilindro-cubice; modificarea stereotipului prozoplazic și secretor cu metaplazie mascată (secreție de polipeptide și hormoni), ca în carcinoamele microcelulare, sau evidentă, pavimentoasă, epidermoidă, ca în carcinoamele epidermoide ale căror celule sintetizează cheratină. Se realizează în acest fel 4 tipuri fundamentale de proliferare: macrocelular, cilindrocubic, microcelular și epidermoid (descrise mai departe).

Aspectul macroscopic al tumorilor este în general monomorf necorelat cu substratul. Totuși carcinoidele și unele carcinoame prezintă mai frecvent forme intrabronșice obliterante; carcinomul bronhiolo-alveolar — forme infiltrativ-pneumonice sau multinodulare; carcinoamele cilindrocubice sînt adesea corelate cu cicatrici. Metastazele prezintă în general aceleași aspecte macroscopice ca și tumorile primitive. La fel sarcoamele pulmonare.

Carcinoamele se dezvoltă întotdeauna în corelaţie cu o bronhie de o anumită mărime: segmentară şi subsegmentară în cea mai mare parte a tumorilor; centrale şi lobulare, în tumorile periferice.

Faza endobronşică a dezvoltării tumorilor este adesea vizibilă sub forma unor excrescenţe pediculate sau sesile, obliterante direct sau prin umplerea spaţiului restant cu secreţii mucocelulare. Suprafaţa lor este netedă, lucioasă sau dimpotrivă encefaloidă, polipoidă. Tumorile descoperite în parenchim (corespunzătoare formelor centrale) sînt în general rău delimitate de parenchimul din jur, au o suprafaţă de secţiune alb cenuşiu slăninoasă, adesea pigmentată antracotic sau sanguin, necrozată. Uneori centrul necrozat se elimină formîndu-se cavităţi cu pereţi anfractuoşi, murdari. Corelaţia cu bronhia de origine nu este totdeauna vizibilă: uneori tumora înglobează peretele bronşic, proemină în lumen, adesea astupîndu-l şi proliferează în structura peretelui bronşic pe care îl îngroaşă, invadînd de obicei şi parenchimul peribronşic. Progresiunea tumorii se face pe multiple căi — aeriene, sanguine şi limfatice, şi obstruează vase, comprimă nervi, invadează pleura şi limfoganglionii peribronşici şi hilari.

Tipul masiv mediastinopulmonar rezultă din contopirea tumorii pulmonare cu metastazele sale mediastinale aparent tardive; această formă se realizează precoce în carcinoamele microcelulare.

Tipurile extensive se realizează adesea în lungul bronhiilor (cancere ramificate) sau intralobular (pneumonii). Invazia pleurei, în special pe cale limfatică la nivelul aderenţelor, induce subtipul pleural, uneori o pahipleurită canceroasă masivă, sau în cuirasă, ca în localizările apicale din sindromul Pancoast-Tobias.

Unele tumori unice, circumscrise, se dezvoltă în parenchimul distal (tumori periferice), în genere cu acelaşi aspect macroscopic. Bronhiile mari sînt de regulă libere. Uneori tumora interesează cicatrici vechi antracotice, posttuberculoase, sau de alte origini.

Tipurile multinodulare, uniforme, sau dimpotrivă neuniforme ca mărime, cuprind lobi sau chiar întreg plămînul. Între noduli se observă adesea condensări pneumonice ale parenchimului, ca în carcinomul cu celule bronhiolo-alveolare. Necroza nodulilor este rară, dar adenopatiile hilare apar frecvent, reflectînd propagarea pe limfatice a procesului, sau resorbţia produselor deletere.

Tipurile histologice fundamentale de proliferare epitelială malignă bronhopulmonară, deja amintite, prezintă unele particularităţi demne de reţinut.

1. **Carcinomul macrocelular pleomorf** (nediferenţiat) (fig. 22.5) se întîlneşte (pe materialul nostru) în 15—18% din cazuri. Pleomorfismul şi mărimea celulelor componente realizează plaje sau trabecule largi, care invadează parenchimul pe cale vasculo-limfatică şi aeriană, cu invazie limfoganglionară frecventă. Necrozele trabeculare sînt întinse, iar prezenţa nucleilor picnotici în număr mare, la limita dintre celulele indemne şi cele necrozate, este caracteristică, creînd posibilităţi de confuzie cu tipul microcelular. Excavarea tumorilor mari, cu o componentă ischemică, cu lichefierea şi eliminarea pe cale aeriană a maselor necrozate, este relativ frecvent observată.

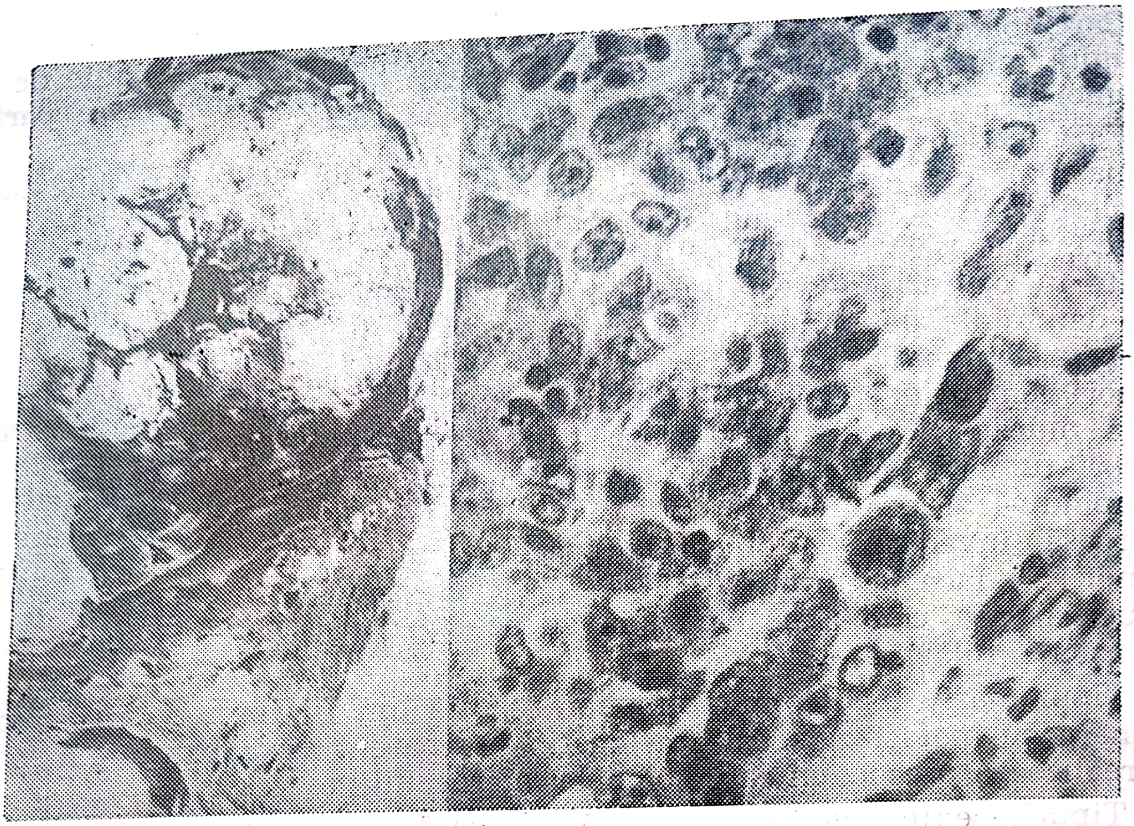


Fig. 22.5. — Carcinom macrocelular pleomorf.

Celulele neoplazice care alcătuiesc trabeculele au citoplasme largi, ușor bazofile, nuclei polimorfi mari, cu frecvente mitoze. Reacția stromală peritrabeculară este redusă.

Uneori, în tumorile mari în special, se pot observa zone de întinderi diferite, în care celulele îmbracă, peristromal, aspecte cilindrice, sau iau dispoziții pseudoglandulare asecretorii cu false lumene, care conțin capilare, mai ales în vecinătatea unor zone de fibroză pulmonară. Alteori, citoplasmele elementelor maligne se pot încărca cu glicogen și lua un aspect clar, pseudovegetal (*subtipul cu celule clare*), sau polimorfismul nuclear se accentuează odată cu o inhibiție a plasmodierezei, conducînd la o abundență de celule gigante (*subtipul cu celule gigante*). De asemenea, mai ales în vecinătatea lumenelor bronșice, în care intervenția unor factori metaplazici este încă posibilă, plajele macrocelulare pot prezenta aspecte epidermoide.

Diagnosticul diferențial trebuie să ia în considerare *ansamblul proliferării neoplazice* și nu numai unele plaje: între leziunile observate pe biopsiile bronșice și cele din tumora rezecată se găsesc adesea nepotriviri. *Citologic*, în spută, se observă grupe de celule anizomorfe cu nuclei polimorfi.

2. **Carcinomul cilindrocubic** („adenocarcinom“, carcinom glandular fig. 22.6). Proliferarea neoplazică generatoare a acestui tip fundamental începe la nivelul celulelor bazal-intermediare ale epiteliului de înveliș bronșic, în cursul cărora se păstrează stereotipul prozoplazic al celulelor. Geneza acestor tumori de la nivelul glandelor bronșice este extrem de rară (circa 2$^{0}/_{0}$), nivelul de la care se produce transformarea malignă

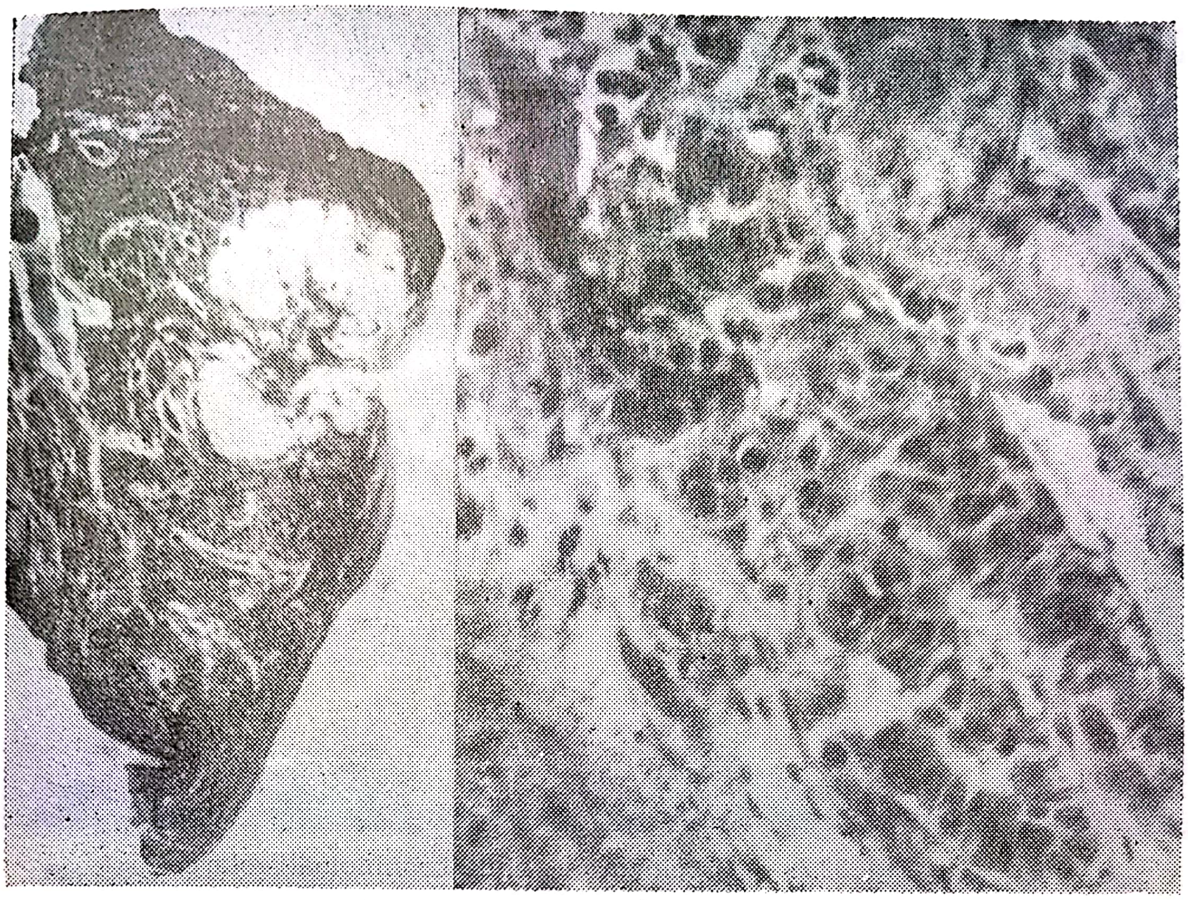


Fig. 22.6. — Carcinom cilindrocubic dezvoltat la nivelul unei cicatrici.

fiind situat, de regulă, dincolo de bifurcațiile 5—6 ale bronhiilor, acolo unde, practic, glandele din submucoasă au dispărut. Denumirea de *carcinoame-cilindro-cubice* reflectă mult mai bine histogeneza acestor tumori, care *nu sînt adeno-carcinoame* pentru că nu pornesc din glande și nici nu formează glande adevărate în cursul proliferării. Frecvența corelării acestui tip de proliferare cu bronhiile mici și bronhiole incluse în zone de fibroză sau cicatrice vechi, extracentrale, susține și ea nomenclatura propusă. În materialul nostru, incidența acestui tip de proliferare variază în jur de 20%. Invazia parenchimatoasă este predominantă și mult mai precoce decît cea limfoganglionară.

Structura tumorii, care include de obicei zone fibroase sau cicatriceale diferite întinderi, se caracterizează prin cordoane de celule cilindrice și cubice, adesea multistratificate, cu nuclei tahicromatici bazali, monstruoși. Secreția citoplasmatică este variabilă, observabilă la celulele de la periferia cordoanelor, și, de obicei, PAS-pozitivă. Există însă curent și plaje nesecretorii. Dispoziții glanduliforme se observă cu frecvențe variabile, corelate de obicei cu strome vechi invadate, sau care susțin proliferarea; uneori lumenele formate conțin secreții PAS-pozitive. Proliferările papilare intraluminale sînt rare.

Diagnosticul diferențial se face cu formele pseudoglandulare ale carcinomului macrocelular și cu carcinomul cu celule bronhiolo-alveolare. *Citologic,* în spută, se observă grupe sau aliniamente de celule secretorii cu nuclei anizomorfi.

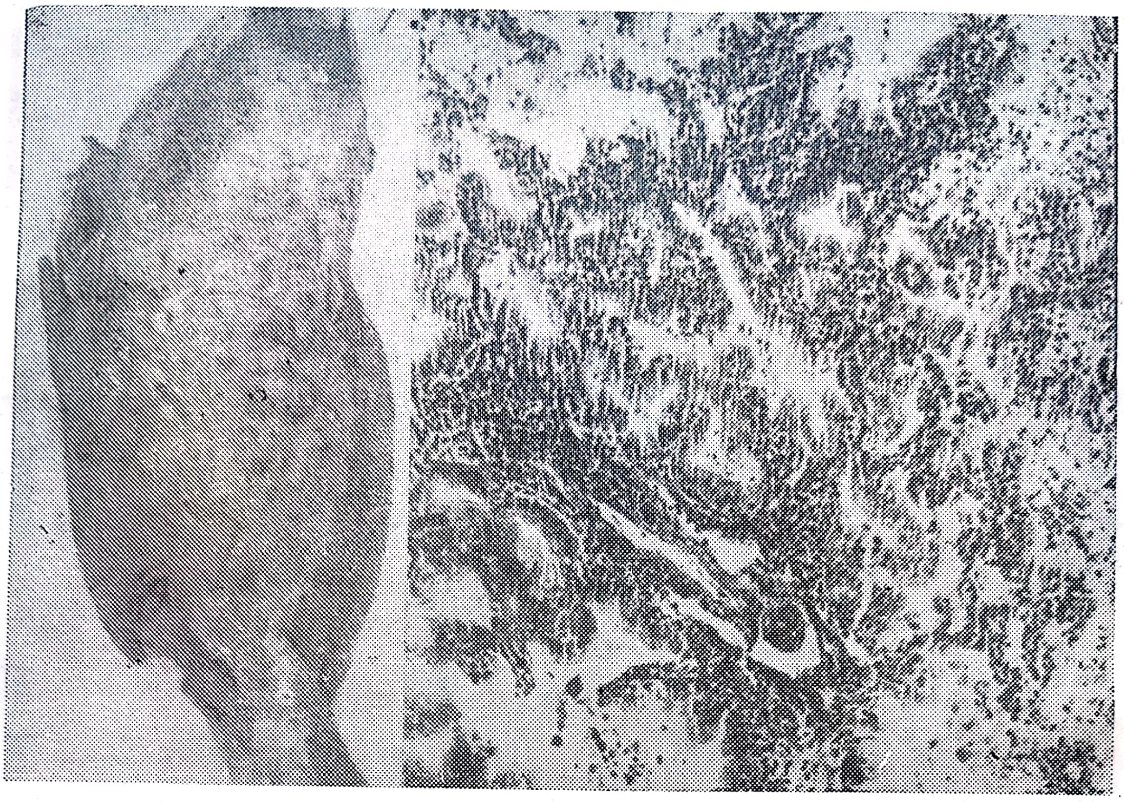


Fig. 22.7. — Carcinom cu celule bronhioloalveolare.

2. a. **Carcinomul cu celule bronhioloalveolare** (carcinom bronhiolar, carcinom alveolar) (fig. 22.7). Este o formă particulară a celui cilindrocubic, care se dezvoltă predominant periferic, adesea evident multicentric, pe seama epiteliilor bronhiolare (dar uneori și a alveolocitelor mari granuloase), frecvent cu hipersecreția mucoidă și totdeauna în relație cu fibroze intralobulare mai vechi decît proliferarea neoplazică. Dezvoltarea rapidă multicentrică — uneori cu o etapă multinodulară miliară sau supramiliară, ca și hipersecreția mucoidă, conduc adesea la tipul macroscopic *infiltrativ-pneumonic*.

Incidența carcinomului cu celule bronhioalveolare este în creștere, atingînd în ultimul deceniu 5—8% din totalul carcinoamelor bronhopulmonare și aproape o treime din cele cilindrocubice. Această incidență, ca și corelația evidentă, aproape obligatorie, cu fibroze pulmonare tinere dar preexistente, pun problema unei etiologii virale a acestor tumori, posibil de același tip cu cea generatoare a fibrozelor pe care se grefează proliferarea neoplazică.

Structura acestui carcinom se realizează prin proliferarea epiteliilor bronhiolare în lungul lumenelor, cu invazia spațiilor aeriene lobulare, pe ale căror suprafețe denudate de alveolocite și fibrozate, celulele alunecă, le acoperă și se grefează. Existența unor leziuni endoteliale parietoalveolare favorizează dezvoltarea exuberantă a unor strome papilare acoperite de celule neoplazice. Lumenele delimitate de celulele neoplazice, ca și cele încă neacoperite, apar umplute, de obicei, de o secreție mucoidă, în care se găsesc celule neoplazice izolate sau grupate. Metastazele limfoganglionare sînt relativ frecvente, adesea explozive, ca

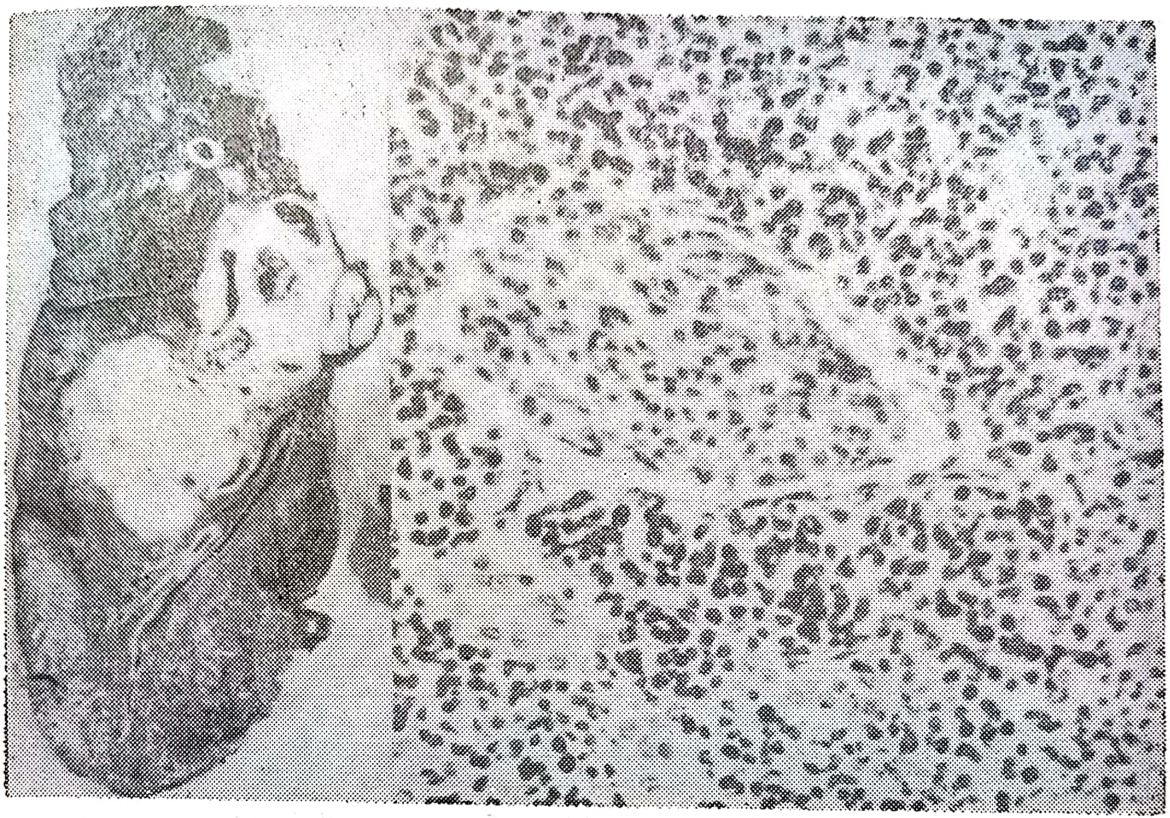


Fig. 22.8. — Carcinom microcelular cu metastaze în limfoganglionii hilari.

și tumora care prezintă faze evolutive cu viteze variabile de creștere și invazie.

Diagnosticul diferențial se face cu carcinomul cilindro-cubic secretor, mai ales în cazurile în care aceasta invadează parenchimul și îmbracă aspecte bronhioloalveolare. *Citologic*, sputa conține frecvente grupe de celule neoplazice rotunde secretorii în masa de mucus.

3. **Carcionomul microcelular** (sau cu celule în bob de ovăz) (fig. 22.8), (carcinom microcelular nediferențiat, ori carcinom „anaplastic", oat cell carcinoma). Acest tip de proliferare a fost considerat pînă la Barnard (1926) și Huguenin (1928) ca limfosarcomatos; studiul metastazelor a precizat caracterul carcinomatos al proliferării. Etiologia ei este corelată major cu iradierea din minele de uraniu, unde dealtfel, a fost mai frecvent observat, dar există numeroase cazuri în care o asemenea corelație nu se poate face. Histogenetic, elementele din stratul bazal al epiteliului bronșic sînt implicate în transformarea malignă, probabil cu includerea unor elemente de tip Kultschitzky sau APUD, dar cu reprimarea totală a altor posibilități de diferențiere. În materialul nostru, incidența acestui tip de proliferare variază în jur de 15%.

Proliferarea celulară este monomorfă, cu celule mici pseudolimfoide, cu nuclei rotunzi sau alungiți (în formă de bob de ovăz) și citoplasmă redusă, mitozele sînt frecvente, necrozele celulare sînt limitate, stroma tumorii extrem de redusă. Invazia limfoganglionară și mediastinală este foarte precoce, zonele de invazie pulmonară adesea rămînînd mai mici (*tipul mediastinopulmonar*). *Ultrastructural*, citoplasma elementelor neoplazice conține granule de secreție polipeptidică, identificate biochimic

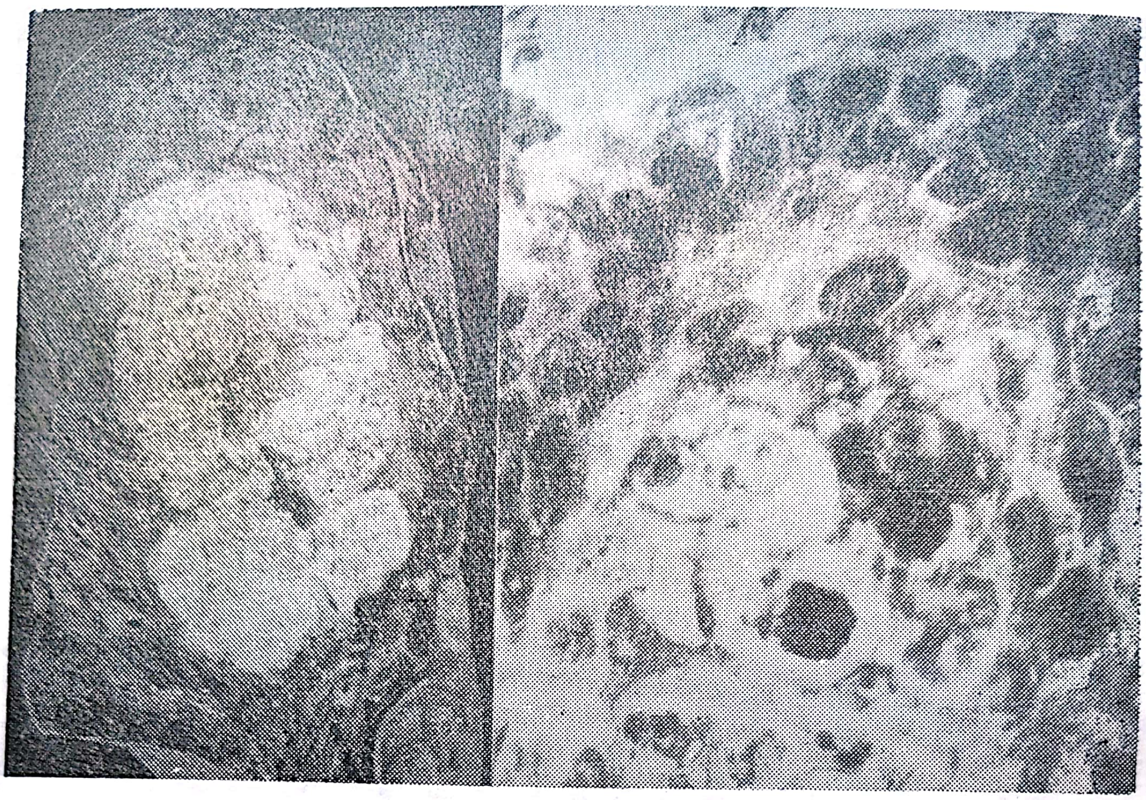


Fig. 22.9. — Carcinom epidermoid cu cheratinizare.

cu ACTH, STH, parathormon, 5-hidroxitriptamină, vasopresină etc., frecvent cauzatoare de sindroame paraneoplazice. Aceste sinteze celulare înalt specializate neagă caracterul „nediferențiat" sau „anaplazic" atribuit acestor tumori, și încă nejustificat păstrat. Carcinomul cu celule mici dă cele mai frecvente metastaze și crește cel mai repede, volumul său dublîndu-se radiologic în 30—80 zile.

Diagnosticul diferențial se face cu limfomul malign limfocitar. *Citologic,* în spută, se pot evidenția grupe caracteristice de elemente limfocitoide, uneori cu nuclei picnotici.

4. **Carcinomul epidermoid** (squamous cell carcinoma, carcinom pavimentos) (fig. 22.9) rezultă din transformarea malignă a elementelor bazale-intermediare ale epiteliului bronșic, cu păstrarea parțială a unor elemente cilindrice (parabazal, *tipul de tranziție*) și cu metaplazia epidermoidă, secretorie de cheratină, a celulelor maligne, produsă în cursul proliferării sub influența unor agenți metaplazianți. Relațiile histogenetice cu metaplaziile epidermoide constituite ale epiteliului bronșic nu este demonstrată, numai metaplaziile recente, vii, nestabilizate, putînd acționa ca factor epigenetic în cursul promovării clonelor maligne. Acțiunea factorilor metaplazianți — mai frecvent fumul de țigară — se menține în cursul proliferării și imprimă celulelor maligne diferite grade de sinteză de cheratină, conducînd la forme și proporții variabile de celule mai mult sau mai puțin cheratinizate. *Nu există carcinom epidermoid fără cheratinizare.* Metaplazia reproduce în grade variabile aspectele carcinoamelor epidermoide dezvoltate din epiteliile pavimentoase, în special evoluția celulelor spre formarea de globi cheratozici și paracherato-

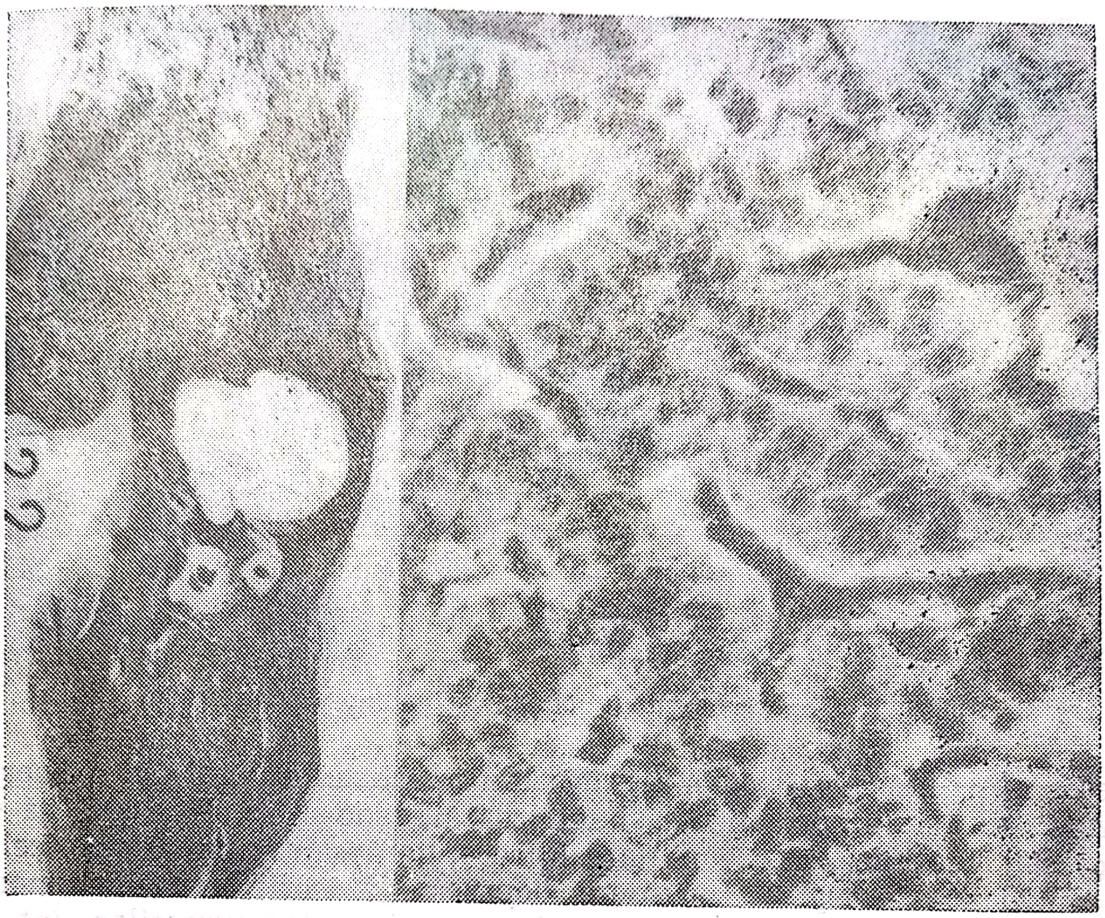


Fig. 22.10. — Carcinoid bronșic.

zici, ca și moartea celulară prin acumulare de cheratină. Invazia limfoganglionară este mult mai tardivă decît cea a parenchimului peribronșic. Frecvența acestui tip depășește 50% în toate statisticile: în ultimii ani, în materialul nostru, incidența tinde să scadă spre 40%.

Proliferarea neoplazică este alcătuită din plaje și cordoane de elemente mari, poliedrice, poligonale, cu citoplasmă clară, de tip „vegetal", cu grăunțe de cheratină și tonofibrile intracitoplasmatice și punți intercelulare; nucleii sînt ovoizi, polimorfi sau monstruoși, necrozele sînt întinse, mai ales prin cheratinizare; globii paracheratozici sînt rari. Reacția stromală este, comparativ, cea mai dezvoltată, cu compoziție histio-epitelioidă, plasmocitară și limfocitară.

Diagnosticul diferențial se face cu papilomul bronșic și cu zonele epidermoide de la periferia unor carcinoame macrocelulare. *Citologic,* mucusul din spută conține grupe de celule alungite cu grade diferite de încărcare cheratiniană, nuclei hipercromi, coexistînd cu elemente displazice sau complet cheratinizate.

Menționăm că există și alte clasificări (și denumiri) ale tipurilor histologice de cancer pulmonar, între care și clasificarea OMS — dar niciuna nu a devenit de uz universal. Cea expusă și bazată pe experiența noastră ni se pare la ora actuală, cea mai corectă sub aspect științific și mai maniabilă în practica curentă.

Tumorile bronșice semimaligne. Grupează carcinoidele, cilindroamele și tumorile mucoepidermoide, realizînd mai ales tumori endobronșice,

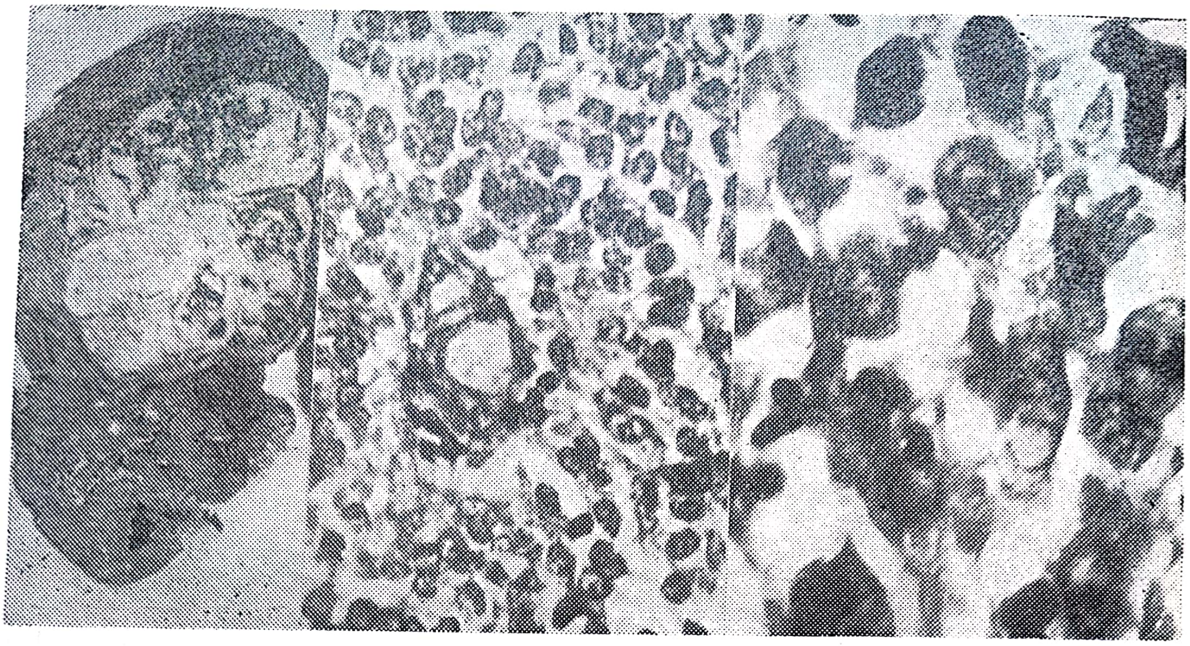


Fig. 22.11. — Sarcom pulmonar: hemangiopericitosarcom.

adesea obstructive. Histogenetic, aceste tumori se dezvoltă din elementele bazale sau celule specializate şi realizează grade diferite de sinteză proteică sau peptidică, cu acumulare intracelulară sau eliminare pericelulară. Incidenţa întregului grup nu depăşeşte 5% din totalul tumorilor bronhopulmonare maligne; în cadrul lui, majoritatea tumorilor sînt carcinoide.

1. **Carcinoidul bronşic** (similar celui intestinal) (fig. 22.10) realizează acini celulari denşi, monomorfi, cu citoplasma în genere clară, stromă foarte bine vascularizată şi uneori cu metamorfism osos şi capsulă peritumorală. *Ultrastructural,* se descriu granule de secreţie identificate cu 5-hidroxitriptamină, similare cu cele din carcinomul microcelular; din aceste motive se susţine, în ultimul timp, că ambele tumori ar reprezenta dezvoltări neoplazice ale celulelor APUD, carcinoidul părînd a fi forma semimalignă a carcinomului microcelular. O asemenea evoluţie nu a fost încă demonstrată. Cu toată structura monomorfă, liniştită, a proliferării, se pot produce metastaze la distanţă (hepatice) mai rar malignizări pe tipul epidermoid sau macrocelular.

2. **Cilindromul** realizează forme şi evoluţii anatomoclinice asemănătoare, dar histopatologic îmbracă tipul bazocelular, cu sinteză de mucopolizaharide eliminate prin polul bazal al celulei într-un strat continuu între celulă şi bazală, impregnabilă argentic (carcinom adenochistic).

3. **Tumoarea mucoepidermoidă,** carcinomul mucoepidermoid, pleacă de la gîtul ducţilor glandulari, suferă metaplazia epidermoidă şi îmbracă aspectele tipice ale acestor proliferări, dar ale căror celule prezintă adesea şi secreţie mucoidă albastru-alcian pozitivă; *ultrastructural,* ambele modalităţi sînt evidente în celule alăturate sau în aceleaşi celule.

Sarcoamele bronhopulmonare (fig. 22.11) prezintă o incidenţă de 25—30 de ori mai mică decît a carcinoamelor bronhopulmonare, explicabilă prin mai marea capacitate de metabolizare, apărare şi regenerare a mezenchimului pulmonar. Totuşi, în instituţiile specializate, se pot acumula sarcoame pulmonare în proporţii mai mari decît în spitalele generale.

Aspectele anatomotopografice nu diferă de cele descrise anterior, cu o mare frecvenţă a implicării parenchimului pulmonar. Diagnosticul de certitudine în unele forme implică absenţa metastazelor limfoganglionare hilo-mediastinale (mai ales sarcoamele limfoide).

Studiul lui Eskenasy (46) pe 118 cazuri rezecate total sau parţial (112) sau necropsiate (6) indică, în ordinea frecvenţei, următoarele structuri histopatologice: endotelio- şi reticuloendotelio-sarcoame (40 cazuri), sarcoame fibroblastice (33), sarcoame reticulohistiocitare (18), limfoidocelulare (10), sarcoame cu celule polimorfe (7), hemangio- şi hemangiopericitosarcoame (5) şi miosarcoame (5 cazuri).

Evoluţia lor anatomoclinică este, în general, mai lentă decît a principalelor tipuri de proliferare carcinomatoasă bronhopulmonară.

*

Carcinoidul bronşic, ca şi cilindromul şi tumoarea mucoepidermoidă, considerate astăzi ca variante carcinoide (41), cunoscute şi sub denumirea mai veche de adenom bronşic tip Jackson, sînt de cele mai multe ori descoperiri radiologice întîmplătoare. Ele pot da aspecte similare cu cele ale carcinomului de formă centro-hilară. Se deosebesc însă de acestea prin simptomatologia şi evoluţia lor benignă. Deşi pot să ducă la obstrucţii bronşice cu atelectazie şi pneumonite retrostenotice, acestea cedează la repermeabilizarea bronhiei după excizia endoscopică a tumorii. Nu dau metastaze. Supravieţuirea este de lungă durată, transformările maligne fiind rare. Diferenţierea faţă de carcinoame şi sarcoame se face prin examenul histopatologic sau — în absenţa acestuia — prin evoluţia oligosimptomatică, cu supravieţuire prelungită.

Tumorile bronhopulmonare maligne secundare (metastatice). Existenţa unei imense reţele vasculare de mici dimensiuni — predominant capilare — traversată continuu de întregul output cardiac face ca ţesutul pulmonar să fie sediul unei deosebit de frecvente localizări a metastazelor tumorilor extrapulmonare (carcinoame, sarcoame, limfoame). Odată dezvoltate în plămîni, metastazele îmbracă, de obicei, formele anatomoclinice ale tumorilor primare şi, uneori, se pot compara cu tumori secundar-primare, care dau la rîndul lor metastaze, aşa cum arată cercetări făcute pe material operator.

Sarcoamele dau de trei ori mai multe metastaze în plămîni decît carcinoamele, deşi sînt de circa 10 ori mai slab reprezentate în organism: aceasta se datoreşte, în primul rînd, strînselor lor relaţii cu vasele sanguine — adesea, intratumoral, fără pereţi proprii —, pe calea cărora se produc, de obicei, metastazele sarcoamelor. Dintre carcinoame, cele mamare dau circa 55% din totalul metastazelor carcinomatoase ale plămînului, urmate de cele omo- şi controlaterale ale carcinoamelor plămînului (20—40%), cele de origină gastrică (10%), uterină (2—8%), ovariană (5—15%). Metastazele hipernefromului şi ale coriocarcinomului uterin, care se produc şi ele pe cale sanguină, sînt mai rare în plămîni, dar mai bine de jumătate din aceste tumori se însoţesc de metastaze pulmonare.

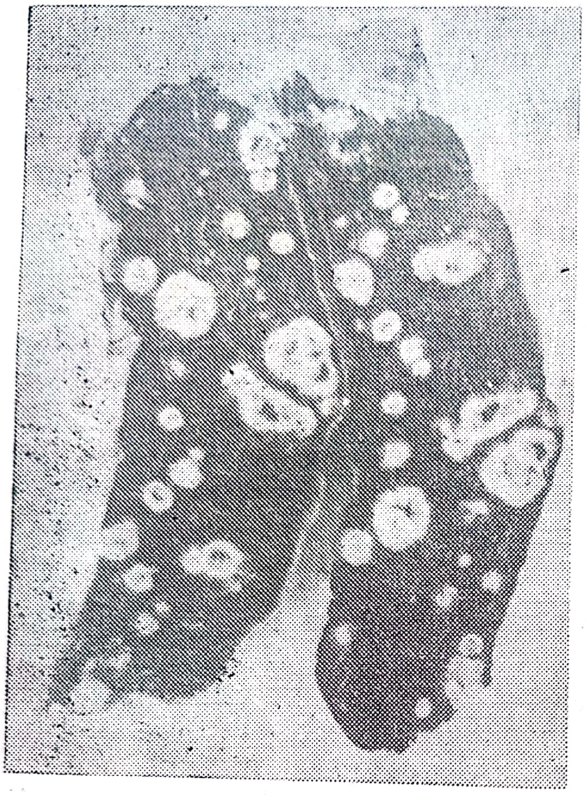
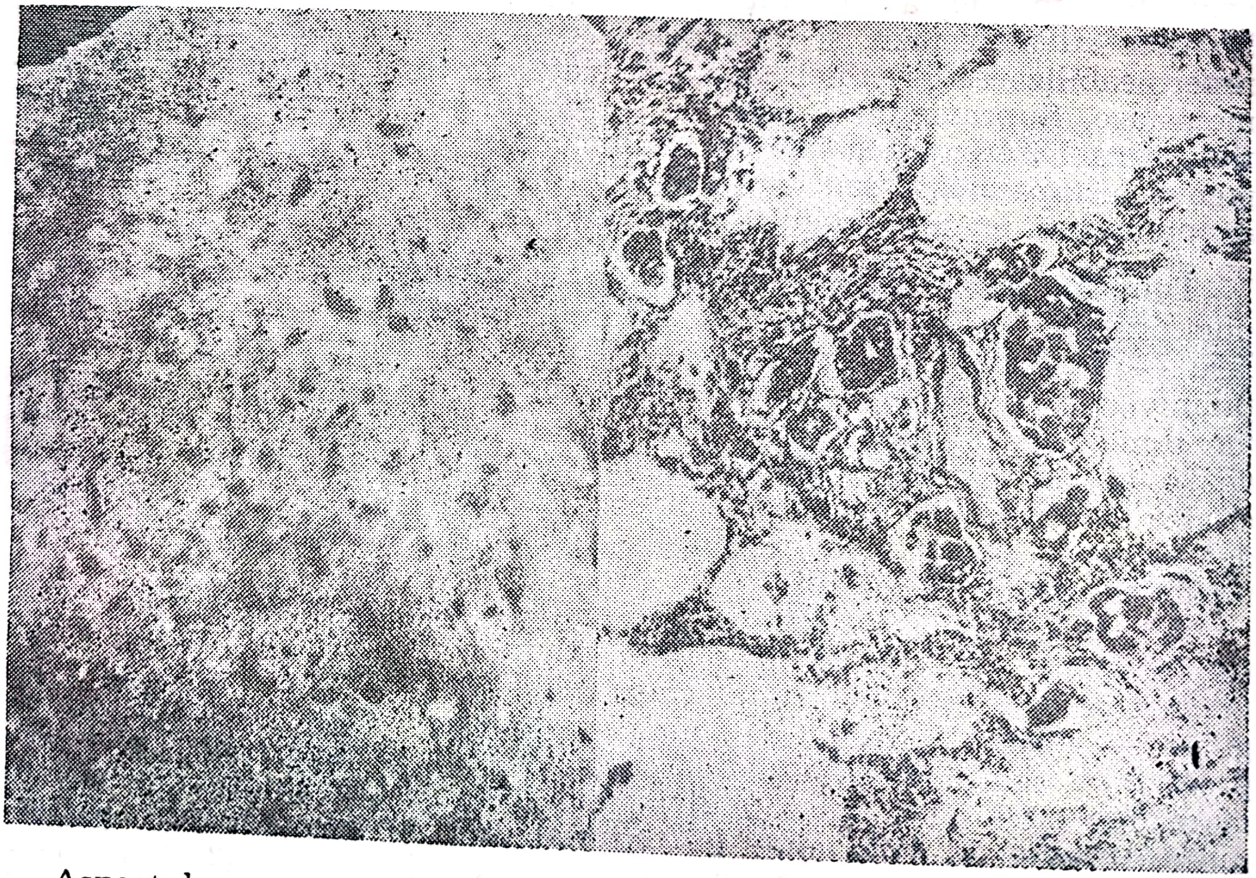


Fig. 22.12. — Metastaze multiple intrapulmonare provenind dintr-un carcinom tiroidian.

Fig. 22.13. — Carcinoză miliară a plămînului de origine gastrică.



Aspectul macroscopic al metastazelor depinde adesea de calea de propagare: cele produse pe cale sanguină sînt unice, mai rar multiple, în timp ce metastazele intrapulmonare produse pe cale limfatică sînt, de obicei, multiple sau se propagă de la pleură pe calea vaselor aderențiale. Mărimea metastazelor unice este variabilă, uneori pot ocupa întregul plămîn (fig. 22.12).

Histopatologia metastazelor reproduce, de obicei, pe cea a tumorilor primitive din care derivă, atît în ceea ce privește structura neoplaziei, cît și cea a stromei sale.

Aspecte particulare ale metastazelor intrapulmonare se întîlnesc în cazul carcinozei miliare a plămînului, ca și al limfoamelor.

Carcinoza miliară a plămînului este rezultatul metastazării pe cale limfatică retrogradă (peribronșică, peribronhovasculară, interlobulară, subpleurală) a unor carcinoame, în ordinea frecvenței, stomacale, pulmonare, mamare, uterine, prostatice, pancreatice, ovariene.

Plămînul este mărit, ferm, vasele limfatice interlobulare sînt turgescente și la intersecții și confluențe prezintă noduli alb-gălbui, miliari sau chiar submiliari, mai rar ceva mai mari, cu o distribuție și densitate relativ uniformă în întreg țesutul pulmonar. Histopatologic, cea mai mare parte a nodulilor sînt intralobulari, situați la nivelul formării vaselor limfatice (fig. 22.13). Comparativ cu leziunile miliare tuberculoase, cele neoplazice prezintă o culoare mai deschisă, o consistență mai puțin fermă și uneori un halou hiperemic. Cînd invazia este foarte puternică, nodulii apar legați între ei prin cordoane albicioase înguste de *limfangioză neoplazică*, descrisă încă de Troisier (1873).

Histogenetic, majoritatea carcinozelor miliare ale plămînului se produc pe cale limfatică retrogradă. Totuși se admite și posibilitatea unei invazii inițiale hematogene cu leziuni endarteriale, urmate de invazia secundară a limfaticelor periarteriale: această modalitate este susținută și de frecvența leziunilor endarteriale în plămînul cu carcinoză miliară, blocînd infundibulele și lobulii. Leziunile de carcinoză miliară conduc la o insuficiență respiratorie progresivă.

TABLOUL CLINIC

Simptomele cancerului pulmonar și ale celorlalte tumori maligne pulmonare nu sînt constante nici specifice. Ele se aseamănă în linii mari în toate formele histologice amintite mai înainte, cu unele particularități în funcție de vechime, de localizare, de relațiile cu vecinătatea, sau chiar de tipul histologic.

În stadiul incipient, boala este asimptomatică sau oligosimptomatică, puținele simptome prezente (tuse, expectorație) confundîndu-se adesea cu cele de bronșită tabagică. Ulterior, uneori, după mai mulți ani, apar simptomele majore ale bolii, determinate de tumoră ca atare, de metastazele ei, sau de anumite complicații. Ele au ca substrat acțiunea toxică și iritativă a tumorii, alterarea forțelor imune, fenomenele de compresiune și invazie a organelor și teritoriilor învecinate. În faza finală tabloul devine grav, complicat și de prezența și agravarea foarte frecventă a unor boli asociate.

Diversele simptome pot să furnizeze, în momentul în care apar și în contextul general al bolii, indicații diagnostice orientative.

Starea generală a bolnavilor se menține multă vreme bună, chiar mai mulți ani înainte de apariția simptomelor manifeste. Cînd începe să se altereze, declinul este însă progresiv şi destul de rapid, mai ales dacă apar şi complicaţii secundare sau metastaze.

Astenia, la început discretă, devine, în fazele mai avansate, constantă şi profundă, prin alterarea metabolismului calcic, consecinţă a secreţiei unor substanţe similare hormonului paratiroidian.

Greutatea corporală se menţine staţionară în faza iniţială apoi scade continuu (în 80% din cazuri). *Apetitul* corespunde aceleiaşi evoluţii; uneori anorexia apare precoce, însoţită sau nu de vomismente, ca urmare a secreţiei de hormon antidiuretic, cu alterarea metabolismului sodic.

Febra lipseşte în cele mai multe cazuri, dar se întîlneşte relativ frecvent (15—20%) în caz de complicaţii inflamatorii, supurative sau în cadrul unor sindroame paraneoplazice. Ea nu are un profil caracteristic, fiind înspre seară în jur de 37,5°—38,5° şi cedează de regulă la antibiotice.

Tusea este unul din simptomele cele mai constante (în peste 90% din cazuri) şi mai precoce; ea este mai ales seacă şi persistentă, adeseori chinuitoare. Este prezentă în special în formele hilare, cu interesarea epiteliului bronşiilor proximale. Apariţia ei impune întotdeauna un control medical.

Expectoraţia muco-purulentă sau purulentă apare (în 70—80%) în cazurile în care coexistă o bronşită cronică sau survin procese supurative secundare, eventual necroza supurativă a însăşi masei tumorale. Bolnavii, de obicei fumători inveteraţi, pun tusea şi expectoraţia pe seama fumatului şi le tratează cu indiferenţă.

În general *clearance*-ul bronşic este alterat în cancer, şi determinarea lui — prin bronhografie cu tantal — în special alterarea activităţii mucociliare, poate să fie un semn indirect precoce de malignitate.

Sputele hemoptoice survin destul de frecvent (30—50%) în cantitate mică (spute „rozate“) dar persistente, descrise clasic ca avînd aspectul „peltelei de coacăze“ (Stokes, 1842). Ele alarmează de obicei bolnavul, permiţînd un diagnostic în fază operabilă. Hemoptiziile mai mari, cum sînt cele din tuberculoză, nu sînt obişnuite în cancer.

Durerile toracice se întîlnesc rar în faza iniţială, mai frecvent (50—60%), dar nu obligatoriu, în fazele ulterioare, cînd tumoarea prinde filete nervoase locale, intercostale, sau cînd invadează pleura parietală, traheea sau alte organe vecine (mediastinale). În formele dureroase mai avansate durerile sînt intense, profunde, cu caracter transfixiant. Ele au o semnificaţie prognostică defavorabilă. În forma clinică de tumoră apicală Pancoast-Tobias durerile au un aspect special asupra căruia vom reveni.

Dispneea denotînd instalarea unei insuficienţe respiratorii survine într-o fază mai tardivă (în peste 50% din cazuri), mai rar în cancerele periferice, mai frecvent în cele centrohilare sau cu compresiuni pe bronhiile mari şi trahee. Poate fi dată şi de o BPOC preexistentă. Frecvent se adaugă şi o respiraţie şuierătoare (wheezing). Uneori expiraţia scurtă poate fi un semn precoce determinat de un reflex hipertonic iritativ bronşic de limitare a mişcărilor respiratorii ('20). Instalarea bruscă a dispneei traduce obstrucţia unei bronhii primitive, cu atelectazia plămînului respectiv.

Disfonia cu voce sau tuse bitonală ţine de o paralizie recurenţială, de obicei, în cancerul centrohilar stîng.

Sindroamele paraneoplazice. În stadiile relativ incipiente ale bolii se pot produce o serie de tulburări nespecifice interesînd diverse sisteme și organe, descrise sub numele de „sindroame paraneoplazice" (Guichard). Ele se întîlnesc în 15—20% din cazuri și au o patogenie încă neclară, dar legată de existența tumorii primitive. Au fost studiate și la noi (61, 35 ș.a.).

Cînd survin precoce, ele servesc ca un fel de semnal diagnostic de cancer pulmonar, nu întotdeauna confirmat ulterior. În multe cazuri instalarea lor este mai tardivă, putînd să joace rolul de complicații și chiar de cauze directe ale decesului (35). În unele situații „dominanța clinică" (Bariéty) a acestor tulburări poate să mascheze existența unui cancer pulmonar. Evoluția lor este frecvent legată de aceea a tumorii, dispărînd după rezecția acesteia și reapărînd în caz de recidivă. Au fost sistematizate în cîteva grupe mai importante.

a) *Sindroame neurologice* — polinevrite mixte, senzitive și motorii, mai ales la membrele inferioare, asociate sau nu cu o osteoartropatie hipertrofiantă pneumică;

— determinări cerebeloase, cu sau fără atrofii (tulburări statice și kinetice), precedînd de obicei apariția cancerului;

— determinări medulare de tipul neuropatiilor motrice;

— determinări ganglionare retiniene posterioare de tipul „neuropatiei senzitive Deany-Brown".

b) Sindroame *osteoarticulare* de tip Pierre Marie-Bamberger, relativ mai frecvente cu hipocratism digital, hipertrofii pseudoacromegalice, pseudoartropatii, proliferări periostale diafizare ale oaselor lungi, cianoză și hipertermie tegumentară (consecință a hiperserotoninemiei);

— sindroame reumatismale, poliarticulare bilaterale;

— hipocratism digital simplu, frecvent întîlnit în pneumopatiile cronice, dar neavînd o legătură cu cancerul pulmonar decît în 10—15% din cazuri.

c) Sindroame *musculare și cutanate:* de tip polimiozite și dermatomiozite;

— sindroame pseudomiastenice;

— sclerodermie difuză progresivă;

— alte dermatoze mai rare — acanthosis nigricans, eritem polimorf, pahidermie etc.

d) Sindroame *endocrine* relativ frecvente, prin secreție de ACTH sau de substanțe ACTH-like, ducînd la „hipercorticism paraneoplazic" în special în cancerul microcelular, cu sindrom Cushing uneori atipic, hipokaliemie, alcaloză;

— hipertiroidii, hiperparatiroidii, ginecomastii, sindrom Bartler.

e) Sindroame *hematologice* — anemii hipocrome, megaloblastice, leucemii limfoide, reacții leucemoide medulare și sanguine (mai rar mieloide), trombocitopenii, tulburări de coagulare.

f) Sindroame *vasculare,* uneori recidivante, sindrom de ischemie periferică.

g) S-a descris și un *sindrom psihosomatic* (al catastrofei sau al disperării) paraneoplazic, diagnosticabil prin testul Rorschach și constînd în diverse tulburări ale personalității (81). Chiar în afara acestui sindrom este de reținut: situația psihică, în care se află bolnavii, care bănuiesc sau știu că au o afecțiune gravă, și comportamentul variat pe care pot să-l aibă în această situație: refuz de a cunoaște sau de a crede diagnosticul real, stări de revoltă revendicativă, stări de suplicație, stări depresive alternînd cu stări agresive, stări de renunțare fatalistă la orice investigație sau intervenție etc. Medicul curant trebuie să stăpînească cu abilitate toate aceste situații.

Alte tulburări. Tulburări în diverse organe pot fi date și de instalarea precoce a metastazelor extrapulmonare, care devin manifeste clinic înaintea focarului primitiv pulmonar.

Boala poate de asemenea să debuteze prin manifestările clinice ale uneia din complicațiile menționate mai departe (36).

Semnele fizice în faza incipientă sînt necaracteristice și nu pot să servească pentru diagnostic. În fazele mai avansate bolnavii prezintă un facies astenic, tegumente palide, atrofii musculare, stare anxioasă. La palpare se pot găsi adenopatii izolate sau multiple, dure, aderente, supraclaviculare sau axilare. Ele nu sînt însă prea frecvente.

Asupra toracelui în tumorile mai avansate, subparietale se pun în evidență sindroame de condensare cu „matitate lemnoasă" caracteristică, respirație diminuată, suflantă, cu wheezing (în stenozele bronșice), raluri de bronșită cronică.

Celelalte aparate și sisteme suferă și ele, în faze mai avansate, alterări progresive, în grade diferite.

Date topografice. Localizarea tumorilor maligne bronhopulmonare prezintă mici diferențe după autori. Pe cazuistica din ultimii 5 ani (1975—1979) din Institutul de ftiziologie — 2 239 cazuri cu investigație completă bronhologică și radiologică — localizările în plămînul drept apar mai frecvent (56,7%) decît în cel stîng (45,5%). În 0,6% — localizarea a fost bilaterală.

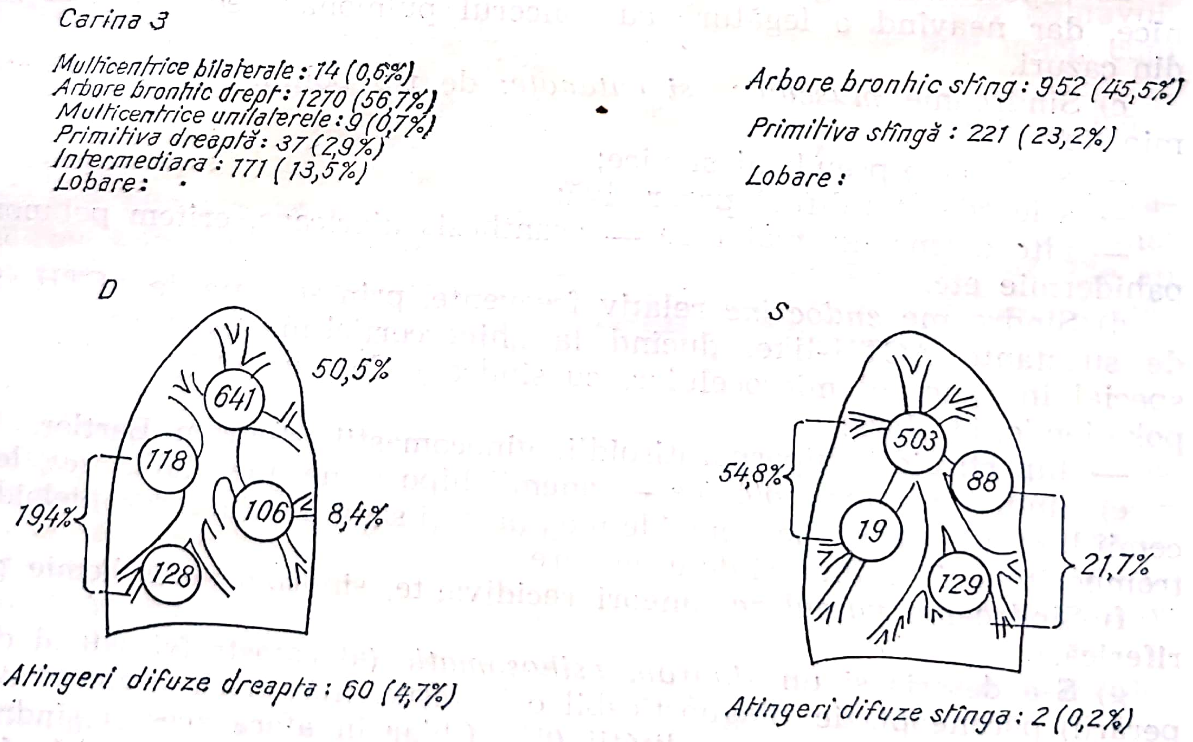

Carina 3
Multicentrice bilaterale : 14 (0,6%)
Arbore bronhic drept : 1270 (56,7%)
Multicentrice unilaterele : 9 (0,7%)
Primitiva dreaptă : 37 (2,9%)
Intermediara : 171 (13,5%)
Lobare :
Arbore bronhic stîng : 952 (45,5%)
Primitiva stîngă : 221 (23,2%)
Lobare :
D
641
50,5%
118
106
8,4%
19,4%
128
S
503
54,8%
88
19
129
21,7%
Atingeri difuze dreapta : 60 (4,7%)
Atingeri difuze stînga : 2 (0,2%)

Fig. 22.14. — **Topografia bronhoscopică a cancerului bronșic pulmonar.**

Localizările centro-hilare sînt net mai frecvente (75,1%) decît cele periferice (24,8%) atît în dreapta (77%), cît şi în stînga (72,4%). Topografia bronşică mai detaliată este redată în figura 22.14. Rezultă că mai mult de jumătate sînt situate pe lobarele superioare şi ramificaţiile lor, mai puţin de un sfert pe lobarele inferioare şi ramificaţiile lor, o proporţie similară pe bronhiile primitive şi intermediare drepte şi sub 10% în lobul mediu drept respectiv lingula (120).

Aspecte radiologice. Pe baza aspectelor anatomo-clinice-radiologice se disting mai multe forme de cancer, cu tablouri particulare destul de caracteristice:

Cancerul central sau centro-hilar corespunde localizării pe bronhiile primitive şi lobare pînă la bifurcaţia segmentară. Înainte de a obstrua lumenul bronşic, el nu dă modificări radiologice sau doar discrete îngroşări ale umbrei hilare, greu de interpretat. Un clişeu cu raze dure sau tomografii „în plan bronşic" pot pune în evidenţă noduli opaci parietali endobronşici. Îngroşarea umbrei hilare, cu prelungiri dendritice spre parenchim (Krebsfüsse) date de limfangita retrogradă sau de infiltraţia tumorală peribronşică este de asemenea elocventă (fig. 22.15). Se pot decela în umbra hilului şi opacităţi rotunde sau semirotunde.

Odată cu obstruarea bronhiei afectate, mai precoce în formele endobronşice, mai tardiv (după ce tumoarea a devenit vizibilă) în cele exobronşice, se instalează o atelectazie progresivă a parenchimului tributar. La început, aceasta are aspectul unei opacităţi omogene, de slabă intensitate, descrescîndă în sens hilifug şi pierzîndu-se în parenchimul aerat. Această singură modificare, uneori discretă, este deja foarte sugestivă pentru o neoplazie malignă. Ulterior ea ia aspectul de atelectazie polisegmentară sau lobară, în funcţie de bronhia obstruată (fig. 22.16). Bronhografia stabileşte exact locul obstrucţiei (prin stopul substanţei opace). Se pot decela şi ganglionii hilari, greu de discriminat din opacitatea tumorală (pot să apară la raze dure). Prinderea frenicului duce la relaxări sau mişcări paradoxale ale diafragmului homolateral.

În obstrucţia bronhiei principale, atelectazia este totală (fig. 22.17), cu deplasarea inspiratorie a mediastinului spre partea afectată (semnul Holzknecht-Jacobsohn), semne de retracţie a formaţiunilor periferice (trahee, diafragm, coaste etc.) ale hemitoracelui afectat şi sindrom de insuficienţă respiratorie. S-au descris şi obstrucţii bronşice (pe piesele de rezecţie) fără atelectazia parenchimului tributar, explicate prin „ventilaţia colaterală" (Boarsma) care se instalează la nivelul comunicaţiilor microscopice parietoalveolare (porii Kohn) între teritoriile lobulare şi segmentare (104). În zona tumorală şi peritumorală vascularizaţia este profund alterată, ceea ce se traduce printr-o zonă rece scintigrafică excedentară sau prin îngustări şi stopuri vasculare la angiografie într-un teritoriu mai larg decît cel corespunzător umbrei radiologice a tumorii.

Cancerul periferic, mai rar decît cel centrohilar (în raport de 3 : 1), îşi are originea în bronhiile subsegmentare de al 2-lea—4-lea ordin, proiectîndu-se în zonele periferice — laterale, anterioare sau posterioare, ale plămînului, în diversele segmente ale lobilor superiori sau inferiori. La început, cînd devine vizibil radiologic (la 1 cm diametru), apare ca un nodul mai intens poligonal, fără caractere deosebite de ale unui nodul tuberculos. Ulterior se dezvoltă luînd forma rotundă (sferică), cu diame-

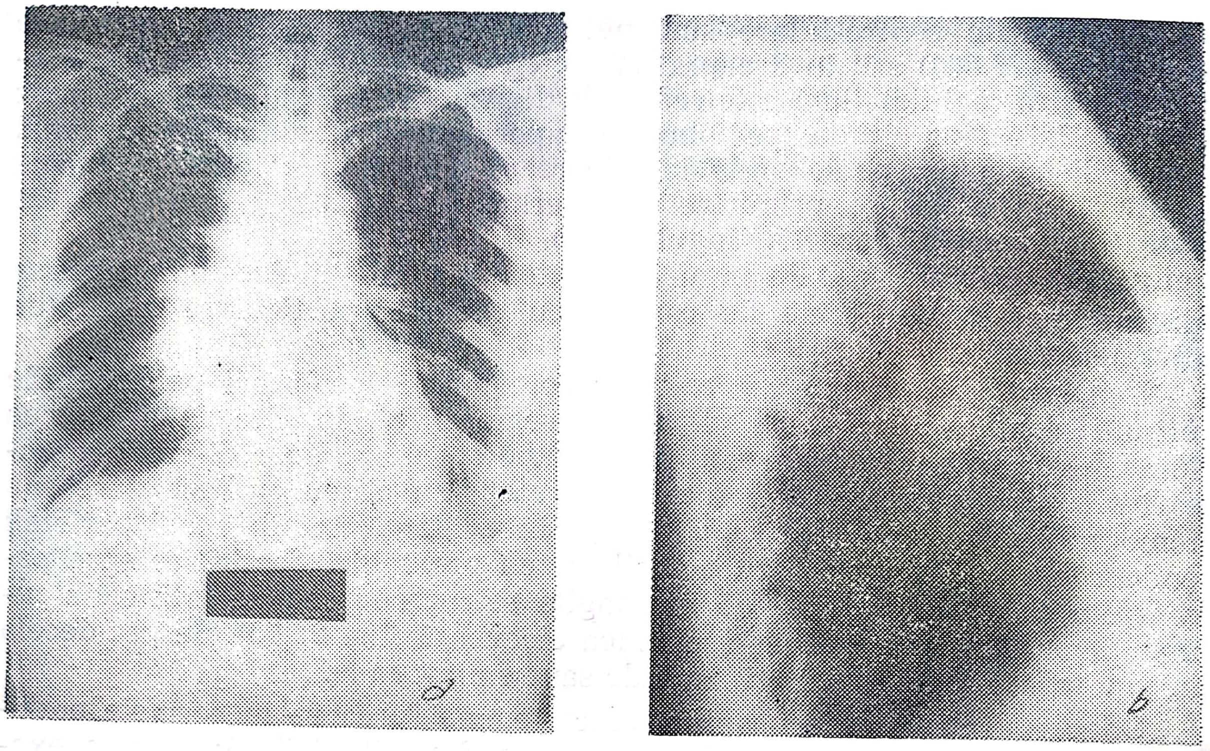


Fig. 22.15. — Cancer central (centro-hilar) fără atelectazie: (*a* — față; *b* — profil).

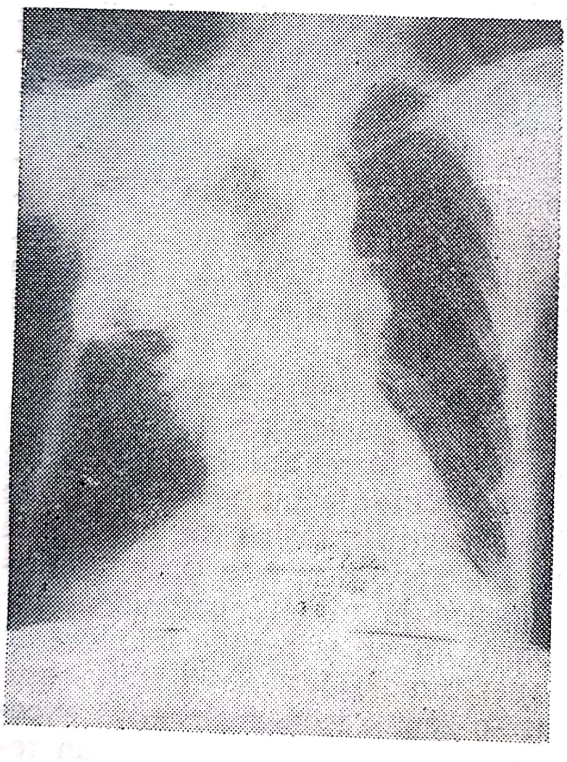


Fig. 22.16. — Cancer central cu atelectazie.

trul de 2—6 cm, sau mai mult, de intensitate supracostală, cu structură omogenă și contur relativ bine delimitat, dar avînd, la un examen mai atent, un desen ușor crenelat sau cu fine prelungiri în parenchim (fig. 22.18). Adeseori prezintă la polul inferior o incizură corespunzătoare emergenței unei bronhii (semnul lui Riegler). Uneori macronodulul nu apare omogen, ci ca și cum ar fi format dintr-un conglomerat de noduli mai mici („semnul polinodularității“ Sarov, 1974). Neafectînd bronhii mai

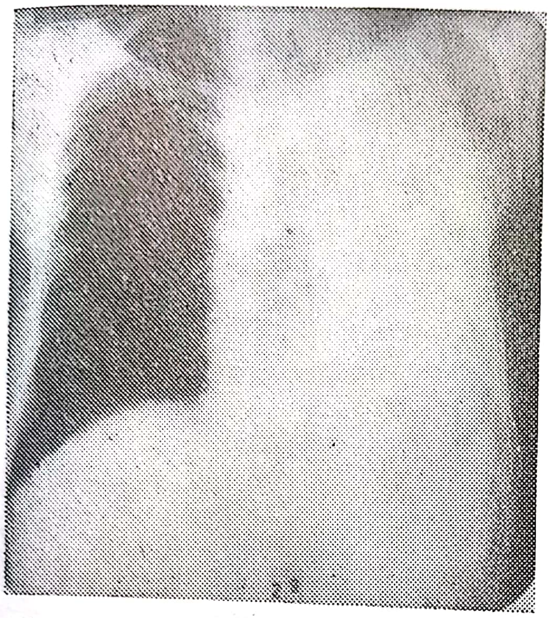


Fig. 22.17. — Cancer cu atelectazie totală.

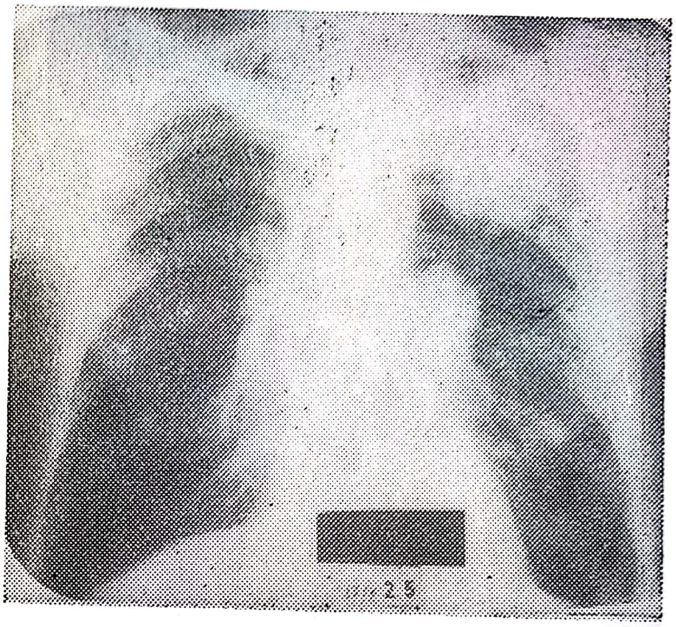


Fig. 22.18. — Cancer periferic neexcavat.

mari, cancerul periferic solitar evoluează o perioadă mai îndelungată asimptomatic, fiind o descoperire radiologică relativ tardivă. El poate ajunge la dimensiuni mari (>10 cm diametru) fără să dea complicații. Inflamațiile peritumorale sînt mai rare. Adenopatiile hilare apar mai tardiv (în 30%). În general, tumoarea este mai greu accesibilă investigațiilor bronhocitohistologice. Citologia repetată a sputei, fibrobronhoscopie și bronhografia sînt totuși foarte utile.

Cancerul cavitar. În caz de necroză, aproximativ 10% în cancerele primitive și 4% în cele secundare, de obicei forme epidermoide, în cuprinsul opacității apare o clarifiere mai frecvent excentrică, de mici dimensiuni, sau centrală, cu bordură lată, opacă, realizînd aspectul „în ramă“ (fig. 22.19) întîlnit și în tuberculomul excavat (38). Alteori se produc imagini hidroaerice mai voluminoase, neregulate, cu pereți anfractuoși (fig. 22.20) sau similare celor din abcesul pulmonar, dar fără expectorație (fig. 22.21). În localizările posterioare sau anterioare excavația se poate proiecta în hil sau parahilar, dar examenul dinamic precizează localizarea periferică (fig. 22.22).

Există și o formă realmente parahilară numită și *cancer intermediar* (Tager), corespunzînd bronhiilor segmentare în porțiunea lor proximală. Ea duce mai precoce la obstrucții și atelectazii. Radiologic apare ca o opacitate densă în zona pulmonară, centrală sau parahilară, menajînd un spațiu clar față de umbra hilară. Dacă apar și adenopatii, se constituie o masă unică tumorală, nemaideosebindu-se de cancerul centrohilar.

Cancerul lobar corespunde unei localizări pe bronhia lobară, de obicei superioară, cu invazia tumorală, pneumonită sau atelectazia întregului lob, cu aspect de opacitate intensă a teritoriului lobar respectiv, cu apicalizarea scizurii superioare și retracția traheei. Această formă topografică, descrisă și sub numele de „lobită canceroasă“, poate interesa și alți lobi: mijlociu (în cadrul unui „sindrom de lob mediu“), mai rar lingula și lobii inferiori. Ulterior invazia tumorală depășește granița lobară.

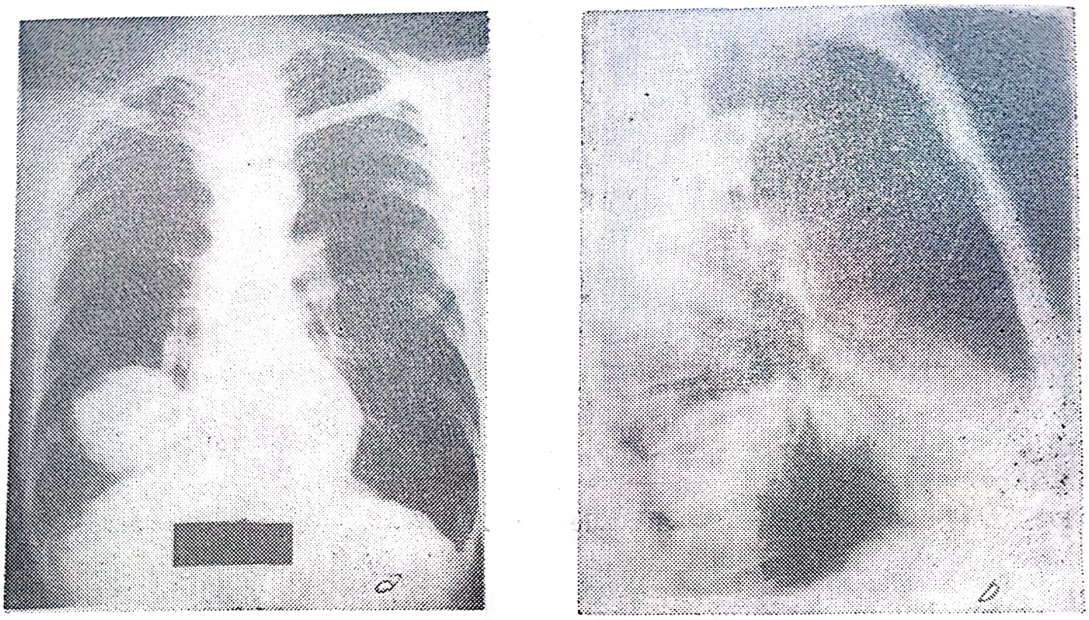


Fig. 22.19. — Cancer periferic excavat „în ramă“ (a — față; b — profil).

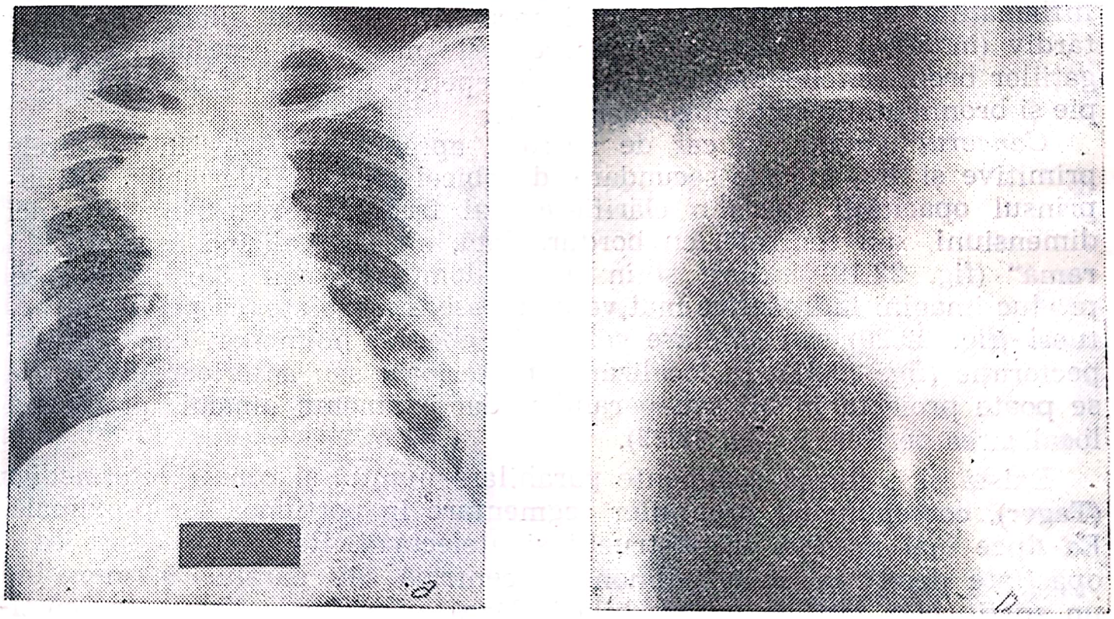


Fig. 22.20. — Cancer cavitar: (a — cavitate anfractuoasă; b — tomografie).

Cancerul paramediastinal prin localizarea strict învecinată cu mediastinul realizează aspectul de opacitate pseudomediastinală, mai corect paramediastinală, deși prin invazie poate să coafecteze și mediastinul (vasele mari, în dreapta, recurentul în stînga) cu instalarea unui sindrom mediastinal incomplet. De obicei se dezvoltă însă spre parenchimul pulmonar.

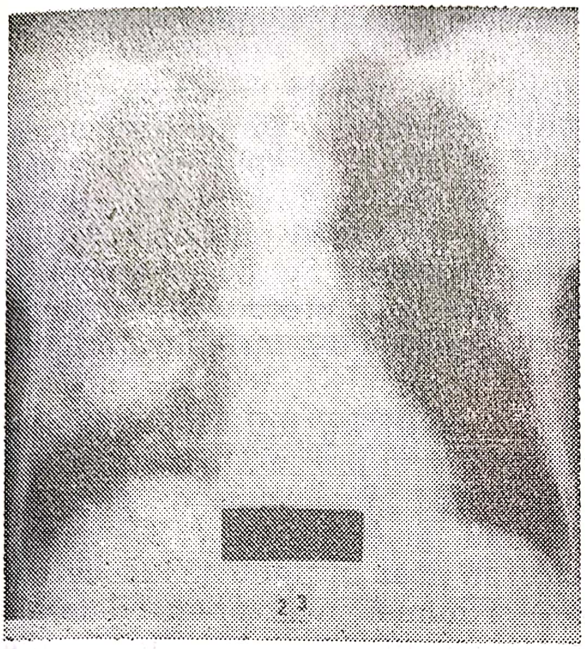


Fig. 22.21. — Cancer cavitar abcedat.

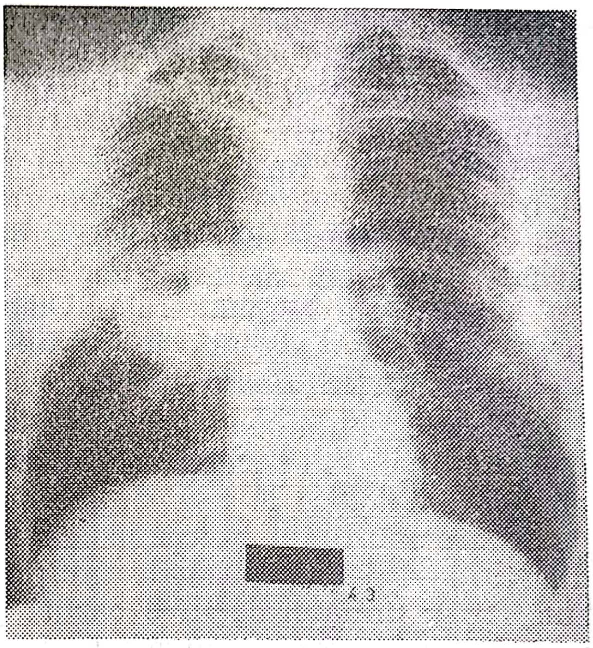


Fig. 22.22. — Cancer cavitar periferic proiectat parahilar.

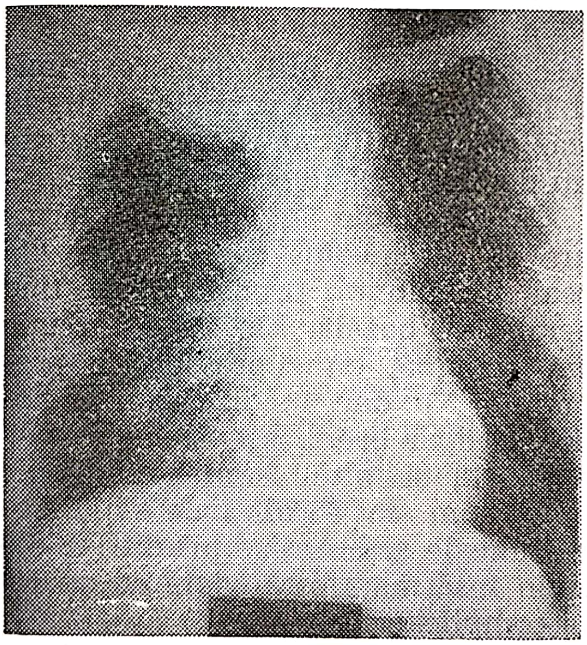


Fig. 22.23. — Cancer apical tip Pancoast.

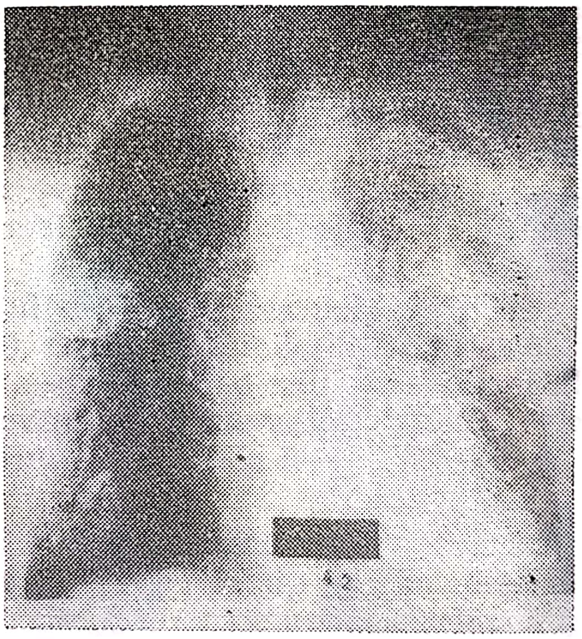


Fig. 22.24. — Cancer bronhioalveolar multicentric.

Cancerul apical, o formă particulară de carcinom periferic mai binecunoscut sub denumirea de sindrom Pancoast-Tobias se caracterizează prin localizarea în vîrful plămînului mai frecvent în dreapta (fig. 22.23) cu edeme și dureri persistente în umăr și în braț (prinderea plexului brahial), lize costale mai frecvent ale arcurilor posterioare I—III, mai rar liză a corpurilor vertebrale respective, sindrom Claude Bernard-Horner (mioză, enoftalmie, ptoză palpebrală) prin invazia ganglionului simpatic cervical inferior (Tobias, 1932), la nivelul vertebrei VII cervicale și I—II dorsale. Opacitatea, respectiv tumoarea, se extinde pleuro-parietal și apico-caudal.

Cancerul bronhioloalveolar cunoscut și sub numele de adenomatoză pulmonară (descrisă de Malassez în 1876), reprezintă o formă histologică particulară mai rară (2—4%) cu punct de plecare în epiteliul alveolar și bronhiolar, dar și una topografică, cu opacități multinodulare, atipice sau multicentrice, difuze, nesistematizate, în „mantaua pulmonară" (fig. 22.24). Poate să metastazeze în ganglionii hilari. Se poate complica cu o pleurezie homolaterală. Dispneea apare mai precoce și este mai persistentă, cu o evoluție în ansamblu mai rapidă. I s-a atribuit o origină virală, insuficient demonstrată.

Cancerul pulmonar primitiv *dublu* sau *multiplu,* uni- sau bilateral (89), simultan sau succesiv (119), este rar (0,5%) și prezintă particularități clinico-radiologice și terapeutice de nuanță mai gravă, date de prezența de focare multiple. În cazuistica Institutului de ftiziologie (2 239 cazuri din 1975—1979) localizările multicentrice au fost întîlnite în 23 de cazuri (1%): unilaterale în 9 cazuri (0,4%) și numai în dreapta; bilaterale în 14 cazuri (0,5%), centrale în 12 și periferice în 2 cazuri, cu topografie simetrică în 8 cazuri, asimetrică în 6 (12%). Tipul histologic este de obicei același (cancer epidermoid), dar poate să fie și diferit, combinat cu cancerul micro- și macrocelular (Rohwedder, 1974). Diferențierea de un cancer cu metastaze controlaterale este adesea dificilă.

Cancerele bronhopulmonare se găsesc asociate cu alte cancere primitive extrapulmonare cum sînt cancerul laringian, digestiv, mamar, uterin etc. în 0,5—3% din cazuri; și în acest caz poate să fie vorba de același tip sau de tipuri histologice diferite.

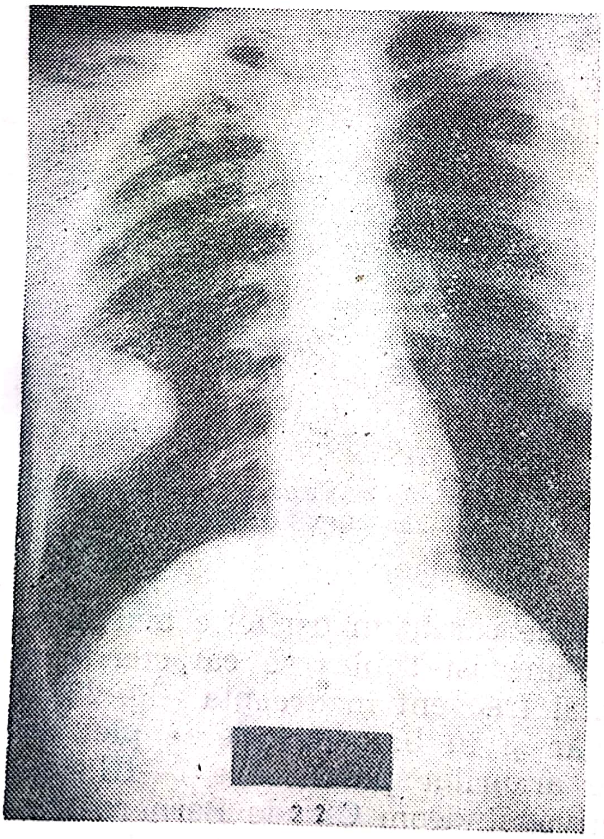


Fig. 22.25. — Sarcom pulmonar primitiv.

Carcinoamele *in situ* sînt forme rare de carcinoame care se dezvoltă local, în epiteliul bronșic, respectînd membrana bazală. Ele au o evoluție mai benignă, cu supraviețuire prelungită. Nu dau modificări radiologice, ci doar bronhoscopice.

Există și alte forme radiologic mute, cum sînt localizările superioare traheale și bronșice primitive; ele devin însă manifeste odată cu apariția complicațiilor.

Sarcoamele pulmonare primitive de diverse tipuri sînt mai rare reprezentînd 1,5% din totalul tumorilor pulmonare maligne și 1,8% din totalul sarcoamelor cu diverse localizări. Ele survin de obicei sub vîrsta de 60 de ani într-un raport de 1,5 : 1 la bărbați și femei și prezintă aceeași topografie, cu aceleași simptome principale și aspecte radiologice ca și carcinomul primitiv. Se întîlnesc mai frecvent forme periferice ovoide (fig. 22.25) bine delimitate sau difuze, forme subparietale adeseori greu de distins de mezotelioamele pleurale și forme paramediastinale, cu sau fără invazie mediastinală. Spre deosebire de carcinoame nu dau obstrucții bronșice decît prin compresiune extrinsecă, cresc mai lent și metastazează mai tardiv. Reticulosarcoamele, ca și limfosarcoamele sînt radiosensibile. Există și forme mixte (rare) de carcinosarcoame (40).

Corelații între tipul histologic și aspectele clinico-radiologice. Între diversele forme topografico-radiologice menționate și tipurile histologice principale există o anumită corespondență în sensul că formelor centrohilare le corespunde în majoritatea cazurilor un carcinom epidermoid sau microcelular. Cele periferice sînt mai frecvent de tip cilindrocubic sau epidermoid. Carcinomul bronhiolo-alveolar are, prin originea sa, o topografie periferică multiloculară. Formele paramediastinale sînt în majoritate carcinoame microcelulare. În cele multicentrice predomină tipul epidermoid. Tumorile de tip carcinoid, cu stroma remaniată, sînt situate aproape exclusiv pe bronhiile mari, deci în cadrul formelor centrohilare.

Tulburările funcționale respiratorii în carcinoame și în celelalte tumori pulmonare maligne nu sînt caracteristice și nu servesc la elucidarea diagnosticului. În primele faze, cancerul periferic nu dă nici o tulburare. În formele centrohilare, pe măsura obstruării bronhiilor și a instalării atelectaziei, se produce o limitare a ventilației pulmonare. În toate formele insuficiența respiratorie este de tip restrictiv (CV, DVM etc. scăzute) în concordanță cu extinderea leziunilor și cu amputarea de parenchim. Coafectarea pleurală, ca și pareza hemidiafragmului, limitează și mai mult valorile ventilatorii. În formele invadante afectarea patului vascular (decelabilă scintigrafic), mai extins de obicei decît afectarea bronșică, duce la perturbări ale raportului ventilație-perfuzie în sens de spațiu mort, cu tulburări de hematoză, mai accentuate decît ar fi de așteptat după aspectul radiologic.

Trebuie avut în vedere și faptul că majoritatea bolnavilor sînt vîrstnici, fumători, trecuți de 60 de ani, cu stări posibile de bronșită obstructivă (creșterea rezistenței la flux, scăderea indicelui de permeabilitate bronșică: $\text{VEMS} \times 100/\text{CV} < 70\%$, eventual creșterea volumului rezidual). Acestea sînt cu atît mai nete în cazurile destul de frecvente cînd coexistă o BPOC patentă.

Tulburări imune. Tumorile pulmonare maligne, ca și cele cu alte localizări, pot să determine, ele însele, alterări de tip imunodepresiv. Testarea răspunsului imun tinde să devină o probă curentă în clinica tumorilor maligne. Reacțiile negative adaugă o notă de gravitate la evoluția și prognosticul, și altminteri destul de grave, ale bolii. Dimpotrivă, un răspuns imun „normal“ are o semnificație favorabilă, în sensul că organismul luptă activ împotriva agresiunii canceroase. În aceste cazuri incidența IgM, IgA., ca și nivelul seric de lizozim, sînt crescute (Sestini). Secreția crescută de antigene carcinoembrionare (CEA) este întîlnită în 7,5—8,6% (Congannon), dar semnificația ei nu este chiar foarte clară.

În cadrul tratamentului complex al cazurilor cu tumori maligne se impune tot mai mult o testare și „monitorizare imunologică“ sistematică a lor (71). Sînt în curs cercetări pentru găsirea unui test imun cu specificitate ridicată, utilizabil în diagnosticul curent.

Alterări biochimice și enzimatice. Sînt semnalate mai nou în cancerul pulmonar elaborarea de enzime de tip fosfataza alcalină placentară (FAP), numite și enzima lui Regan (după numele primului pacient la care s-a găsit) și de asemenea creșterea de poliamide (spermina, spermicidina, putrescina) și cationi organici cu rol în reglarea creșterii tisulare. Aceste alterări, de interpretare încă dificilă, deși nu sînt specifice, au fost recomandate ca markeri în diagnosticul de laborator al cancerului pulmonar primitiv și metastatic.

Sînt de luat în seamă și valorile anormale ale LDH, AP și ALD, utile în contextul diagnostic general (128). Idem — hipergamaglobulinemia, uricemia, transaminazele și fosfataza alcalină crescută (în metastaze hepatice), 17-cetosteroizi, ionogramă (în metastaze suprarenale) etc.

Asociațiile cu alte boli sînt destul de frecvente, acestea precedînd tumoarea pulmonară sau survenind în cursul evoluției ei. Asocierea cu *tuberculoza* este bine cunoscută în 7,5$^0/_0$ a cazurilor de cancer pulmonar (1). Prezența tuberculozei poate să întîrzie diagnosticul de cancer. În cazurile care nu răspund la tratament, trebuie avută în vedere și această posibilitate (90). Relația patogenetică dintre tuberculoză și cancer a fost deja discutată. Cancerul la rîndul său, prin imunodepresia pe care o produce, poate să favorizeze instalarea unei tuberculoze.

Asocierea cu *BPOC* este frecventă, cele două boli avînd un factor etiologic comun (fumatul). De obicei BPOC precedă cancerul și poate să și contribuie — cum am văzut — la apariția lui. Prezența sindromului obstructiv îngreuiează rezolvarea chirurgicală și agravează prognosticul. Asocierea cu *etilismul,* însoțit de regulă de fumat, este de asemenea comună. În mediu silicogen este frecventă și asocierea cu *silicoză,* cu tablou clinic grav. Idem cu *asbestoza.*

În cursul evoluției neoplaziilor pulmonare pot surveni și alte boli severe — cardiopatii, nefropatii, ulcere gastrice etc., care agravează și mai mult tabloul clinic general.

Evoluție. Timpul de dublare. Creșterea continuă a leziunilor tumorale se apreciază în prezent prin „timpul de dublare“ (TD) al lor, calculat după diverse metode (metoda grafică Collins, metoda celor mai mici pătrate, metoda nomogramei Gerstenberg, formula Wolf, formula Mayer etc.). Studiile în acest domeniu, privind, în special, cancerul periferic, au arătat că de la apariția primei celule canceroase (de 10 μm) pînă la constituirea unei tumori cu 10^9 celule, vizibilă radiologic (cu diam. 1 cm), se produc 30 dublări ale leziunii tumorale. Viteza sau timpul de dublare a volumului tumorii este constantă pentru același caz, creșterea desfășurîndu-se după o curbă exponențială (lineară pe hîrtie semilogaritmică). Excepțiile sînt rare survenind în cazuri de necroză tumorală (cu creștere Gompertziană) sau în alte situații, cum ar fi intervenția unor factori imuni, competiția nutrițională locală, prezența unor factori inhibitori ai creșterii.

Collins (1956) care a stabilit primul acest model la om, găsește un TD variabil în diverse cazuri între 11—164 zile (în medie 62 zile), în funcție de tipul histologic și de alte caracteristici ale fiecărui caz. Chehanian și Israel (27) găsesc un TD mediu de 55,3 zile (între 12 și 248 zile) în tumorile pulmonare primitive și 51,2 zile (între 8—311 zile) în metastaze. Într-un studiu propriu pe 81 de cazuri de cancere periferice,

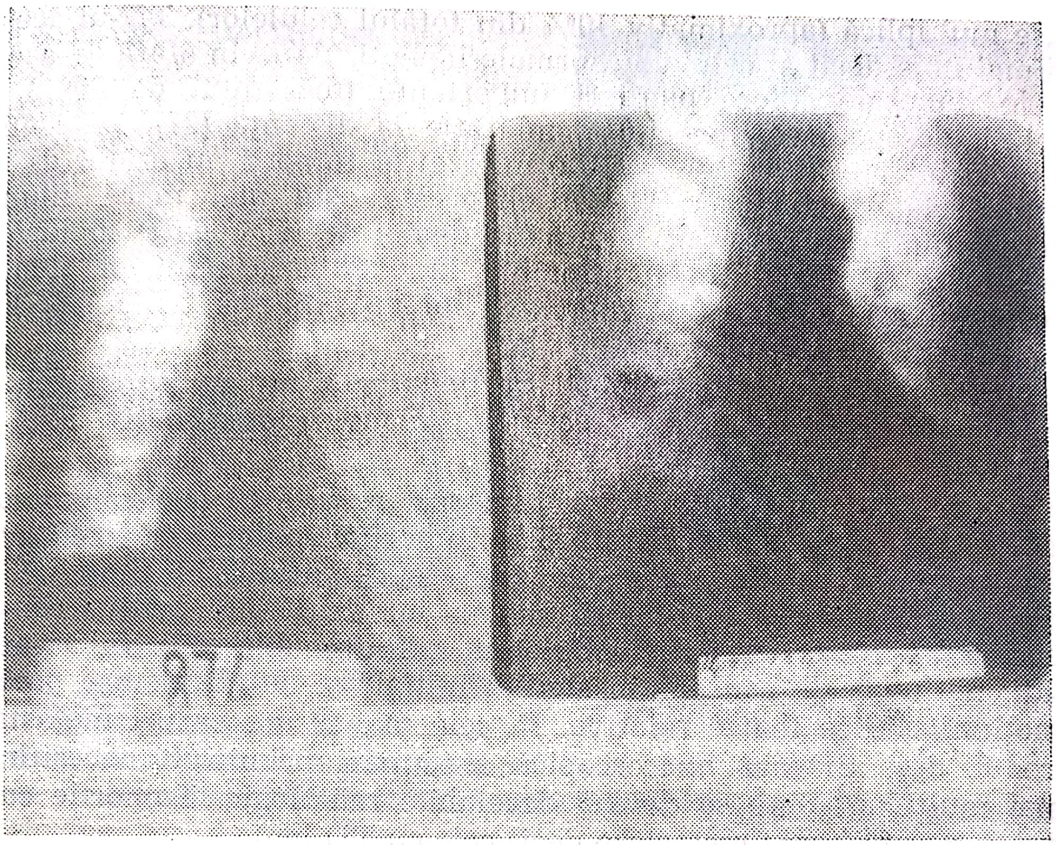


Fig. 22.26. — Aspect de dublare a unui cancer periferic drept.

urmărite în medie 66 de luni, noi am găsit în majoritatea cazurilor (72%) un TD între 142 și 289 zile, în rest el fiind sub (15%) sau peste această medie (13%) (12). (fig. 22.26).

De la dimensiunea de 1 cm diametru, după încă 10 dublări (în total 40), tumoarea ajunge la 10 cm diametru (1 kg greutate) intrînd în „zona letală" a bolii. Constanța TD se aplică și la evoluția metastazelor. S-a estimat de ex. că o tumoare de 2 cm diametru datează de aproximativ 8 ani în cazul cancerului epidermoid și de 25 de ani în cazul cancerului cilindro-cubic (20).

Considerînd „intervalul de malignitate" ca situat între valorile TD de 7—465 zile, se apreciază că o opacitate cu un TD mai mic de 7 zile nu poate să fie o tumoare, ci este probabil o leziune inflamatorie, iar una cu TD mai mare de 465 zile nu poate să fie malignă, ci este benignă (Nathan, 1962). Cel mai rapid TD (10—40 de zile) îl au cancerele microcelulare; un TD moderat (40—80 de zile) — cancerul epidermoid și cel mai lent TD (peste 80 de zile) cancerul cilindrocubic (adenocarcinomul). Noi am notat aceleași diferențe, dar la o medie mai ridicată (cancerul microcelular 82 de zile, cancerul epidermoid 204 de zile, cancerul cilindrocubic 258 de zile).

Metastazele pulmonare au de obicei un TD mai scurt, deci o creștere mai rapidă, decît tumoarea primitivă din care provin.

TD *real* al tumorilor apare, în general, mai lung decît TD *potențial*, deoarece numai o parte din celulele tumorale (numită „fracția de creștere“) se multiplică (aproximativ 40% din totalul celulelor), TD-ul acestora fiind mai lung decît al celulelor normale homotisulare. În afară de aceasta, celulele tumorale suferă pierderi importante (mai mult de 50%) prin necroliză, descuamare, fagocitoză, migrație la distanță (27). Determinări ale „indicelui mitotic“ (numărul de mitoze) al tumorii au arătat că el se află în corelație inversă cu TD: cu cît acesta este mai mare, numărul de mitoze fiind mai mic. Corelația a fost demonstrată și pentru metastazele sarcomatoase (Breuer). Un pas înainte în evaluarea celulelor tumorale aflate în mitoză îl reprezintă marcarea lor cu timidină tritiată (27), dar cercetările sînt abia la început.

La creșterea volumului tumorii participă atît multiplicarea celulelor tumorale propriu-zise, cît și creșterea stromei (aproximativ 50% din volum) (56).

Din această viziune a dinamicii tumorale rezultă că faza microscopică invizibilă radiologic a cancerului și a tumorilor pulmonare maligne, în general, este foarte lungă (ani de zile) reprezentînd, în timp, 2/3 ori 3/4 din istoria naturală a tumorii sau în jur de 10 ani pentru cancerul epidermoid și 18 ani pentru carcinomul cilindrocubic (56). În asemenea condiții, noțiunea de cancer „în stadiul inițial“ și de „depistare precoce“ sînt noțiuni clinice foarte relative. În cele mai multe cazuri metastazele se produc deja în faza microscopică a tumorii primitive, necesitînd și ele mai mulți ani pînă să devină decelabile radiologic. Tumorile cu TD rapid dau mai frecvent metastaze decît cele cu TD lent.

Complicații. În cursul evoluției cancerului pulmonar și a celorlalte tumori maligne pot apărea diverse complicații mecanice, inflamatorii-infecțioase sau de altă natură, ducînd la agravarea, uneori temporară alteori de durată, a tabloului clinic. Unele dintre acestea au fost deja amintite, ca sindroame paraneoplazice sau ca fenomene obișnuite în diversele forme de cancer.

Complicații *mecanice* prin obstruarea unei bronhii lobare, sau chiar a bronhiei primitive sau prin compresiunea lor externă, urmată de atelectazia teritoriului respectiv survin, în special, în formele centro-hilare și evoluează în funcție de evoluția obstrucției bronșice. Dezobstruările bronșice, și în consecință reaerarea parenchimului colabat, sînt destul de rare și pasagere.

Invazia venei cave superioare duce la fenomene de stază în amont, similare celor din sindromul mediastinal (edem cervical, îngroșarea venei jugulare, circulația colaterală etc.).

Complicații *inflamatorii* (infecțioase) de tip pneumonii paracanceroase și abcese retrostenotice se întîlnesc tot în formele centro-hilare în aproximativ 50% din cazuri, ca o consecință a stenozării bronhiilor și suprimării drenajului bronșic normal. Ele pot să preceadă manifestarea bolii, mascînd diagnosticul real al acesteia. Abcesele dau uneori false imagini de cancer cavitar (38, 126). Rezoluția acestor procese sub antibioterapie duce la ameliorări temporare și înșelătoare ale stării generale, leziunile neoplazice propriu-zise continuîndu-și de fapt evoluția.

Coafectarea pleurei se întîlnește relativ frecvent în cursul cancerului pulmonar, sub formă de pleurezii paracanceroase sau de invazie canceroasă a pleurei (metastatică sau prin continuitate) (fig. 22.27). În primul caz, pleureziile pot să involueze, în contrast cu leziunile bronhopulmonare care își continuă evoluția progresivă. În al doilea caz, pleurezia persistă, se agravează și agravează la rîndul său și evoluția bolii. Diagnosticul se face prin puncție bioptică. Citologia lichidului pleural poate fi orientativă, dar nu întotdeauna concludentă. S-au descris și pneumotoraxe spontane revelatorii pentru existența tumorii (Teyssier). Invazia pericardică este mai rară, dar dă aceleași fenomene, la nivelul seroasei respective.

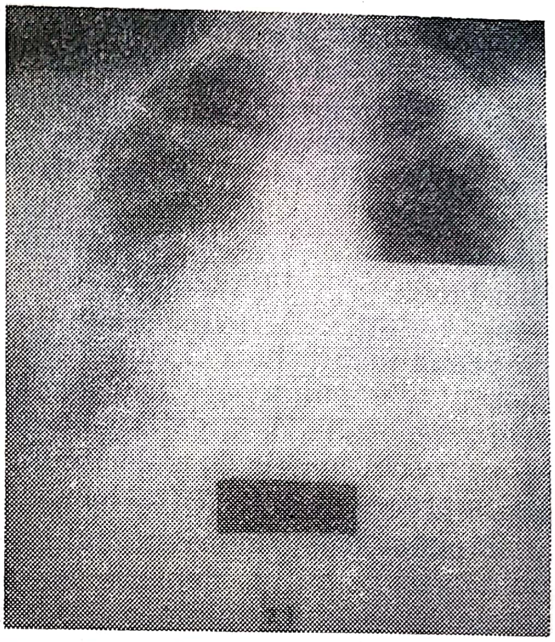


Fig. 22.27. — Pleurezie metastatică (paracanceroasă).

Între complicațiile nervoase, în afară de parezele de frenic și de recurent și de afectarea plexului brahial, deja menționate, se pot produce diverse neuropatii, polinevrite etc., amintite la sindroamele paraneoplazice neurologice.

Alterările vasculare sînt întotdeauna prezente pe o arie mai largă decît a tumorii propriu-zise și pot fi evidențiate prin scintigrafie (3) sau (mai rar investigate) prin angiopneumografie. Ele agravează prognosticul postpneumonectomie, chiar dacă sînt situate homolateral, în plămînul supus rezecției (118).

O complicație hematologică frecventă este reprezentată prin anemiile secundare, chiar la bolnavii nehemoptoici (și cu atît mai mult la cei hemoptoici), conferîndu-le acestora o paloare caracteristică. În faza finală se alterează toate funcțiile de bază ale organismului.

Complicațiile din fazele de început pot deveni manifeste înainte de simptoamele neoplaziei propriu-zise și nu trebuie să inducă în eroare.

Metastazele extrapulmonare ale cancerului pulmonar (și ale sarcoamelor) survin cu o frecvență ridicată, de 30—40% în momentul intervenției și peste 90% ulterior. Ele reprezintă complicații caracteristice în evoluția tumorilor maligne. Identificarea lor este necesară pentru stabilirea indicației (respectiv contraindicației) operatorii.

Cancerele de tip microcelular au un potențial mai mare de metastazare; cancerul epidermoid metastazează relativ mai rar. Formele macrocelular și cilindrocubic se situează la mijloc (52). Dintre sarcoame, metastazează mai frecvent limfosarcoamele, fibrosarcoamele, sarcoamele fuzocelulare, carcinosarcoamele etc. Metastazele au momente de apariție și sedii foarte variate. Mai frecvente (>70% sînt cele *ganglionare* mediastinale sau periferice — supraclaviculare, axilare (consecutive invaziei parietale), sub forma de noduli aderenți, duri la palpare. Biopsia le precizează natura.

Sînt de asemenea frecvente (40—50%) metastazele *hepatice* decelabile prin scintigrafie (cu AU^{198}, In^{1133}) arteriografie selectivă, tomografie computerizată, la nevoie biopsie hepatică sau laparatomie exploratorie; fosfataza alcalină și transaminazele sînt crescute în aceste cazuri.

Metastazele osoase (>30%) mai frecvente în sarcoame, se decelează radiografic, scintigrafic sau prin puncție-biopsie în creasta iliacă posterioară. Dau dureri locale, persistente.

O treime din cazuri, mai ales în cancerul cilindrocubic (adenocarcinom), ajung în final la metastaze cerebrale, numai aproximativ 50% decelabile prin EEG, scintigrafie cu 99 m_{TC}, arteriografie; ele sînt frecvent multiple, agravînd rapid evoluția. Pot apărea și relativ precoce, ca primă manifestare a tumorii, în 10% din cazuri (59). Nu sînt rare nici metastazele pulmonare sau pleuro-pericardice (35—40%). De asemenea cele renale (20%), suprarenale (20%), identificabile — acestea din urmă — prin scintigrafia cu colesterol marcat (cu ^{131}I) și contrastografia venelor suprarenale (20). Alte localizări survin tardiv și foarte rar.

Prognosticul tumorilor maligne, în principal al carcinomului bronhopulmonar primitiv, depinde de mai mulți factori, între care în mod special și de magnitudinea TD. Cu cît acesta este mai scurt, denotînd o creștere mai rapidă, cu un risc mai mare de metastaze, cu atît și prognosticul *quo ad vitam* este mai sumbru. În cazurile în care TD poate să fie evaluat, sînt posibile, pe baza lui, calcule prognostice destul de exacte.

Timpul de supraviețuire după rezecție depinde și el de TD: spre ex. supraviețuiri de 5 ani în 21% din cazurile cu TD mai mic de 120 de zile, dar 39% în cele cu TD mai mare de 135 de zile (116). Weiss și colab. găsesc în cazurile cu TD rapid (38—99 zile), moderat (120—186 zile) și lent (187—300 zile), supraviețuiri, din momentul cînd tumoarea prezenta un diametru de 1 cm, de respectiv 2 ani și 2 luni, 3 ani și 4 luni și 4 ani și 8 luni. Aceleași corelații sînt valabile și pentru metastaze. După cei mai mulți autori, tumorile cu TD rapid, cum sînt cancerele microcelulare, nici nu ar mai prezenta o indicație rațională de rezecție, metastazele fiind de obicei prezente în momentul intervenției, chiar dacă nu sînt încă vizibile.

Evaluări prognostice se pot face și fără calcularea exactă a TD, din aprecierea ritmului de creștere a tumorii în perioada de observație și din analiza simptomelor. S-a stabilit de ex. că există o strînsă corelație între TD și simptomele existente, categorisite — după Feinstein — în 3 grupe principale: anodine (simptome pulmonare datînd de 6 sau mai multe luni); supărătoare (simptome pulmonare datînd de mai puțin de 3 luni și/sau simptome sistemice (anorexie, degete hipocratice, tulburări endocrine, etc.) și pernicioase (metastaze intra- sau extratoracice), — acestea din urmă implicînd TD cel mai rapid (26) și prognosticul cel mai grav.

Vîrsta bolnavilor are și ea semnificație prognostică, la tineri evoluția fiind mai rapidă (85), dar în schimb rezultatele rezecției mai bune (72). Diferențele de prognoză la bărbați și femei nu depind de sex, ci de tipurile histologice întîlnite și de timpul lor de dublare.

Clasificarea stadială a tumorilor maligne după clasificația TNM propusă de UICC, incluzînd delimitarea stadiului evolutiv al bolii într-un caz dat, implică *ipso facto și* posibilitatea unor evaluări prognostice.

Conform acestei clasificări, stadiul evolutiv se caracterizează prin prezența și mărimea tumorii propriu-zise (T), a nodulilor sau ganglionilor limfatici (N) și a metastazelor la distanță (M).

După o scară de gravitate progresivă tumoarea primară poate fi absentă (TO), sau invizibilă, dar semnalată de o citologie pozitivă (TX) sau limitată *in situ* la mitoze locale fără invazia țesuturilor din jur (TIS); poate avea un diametru mai mic de 3 cm fără invazia bronhiei lobare (T 1) sau mai mare de 3 cm ori cu atelectazie parțială și prinderea bronhiei lobare (T 2) sau de orice mărime, dar cu invadare parietală, diafragmatică sau mediastinală, ori cu afectarea bronhiei principale sau cu exsudat pleural ori atelectazie totală (T 3).

Nodulii sau ganglionii limfatici regionali pot lipsi (NO), pot avea un sediu peribronșic sau hilar homolateral (N 1) sau mediastinal (N 2).

Metastazele pot de asemenea să lipsească (MO) sau să fie prezente în ganglionii prescalenici, cervicali, hilari, controlaterali, în creier, oase, ficat etc. (M 1).

Pe această bază în evoluția tumorilor maligne se distinge un stadiu ocult (Tx, No, Mo), stadiul I (TIS, No, Mo sau T 1, No, Mo sau T 1, N 1, Mo sau T 2 No, Mo); stadiul II (T 2, N 1, Mo) și stadiul III (T 3 sau N 2 sau M 1) cu orice situație pentru ceilalți doi parametri.

Există și o clasificație TNM mai detaliată, în care se ține seama, prin adăugarea unor zecimale, de toate aspectele care pot avea o semnificație (localizarea, invazia pleurală, invazia hilară, atelectazii etc.). De ex. T2.401 desemnează o tumoare primară cu diametrul de 4 cm, cu atelectazie în segmentul anterior al lobului superior. Dacă se adaugă și detaliile privind adenopatiile (N) și metastazele (M) exprimate de asemenea la mai multe zecimale, se ajunge la simboluri complexe, dar în același timp foarte lungi, greu de reținut, necesitînd o decodificare dificil de realizat în practica curentă. Dealtfel, nici clasificația TNM simplă nu este pretutindeni însușită.

Sub aspectul valorii ei predictive, se înțelege că cu cît tumoarea se află într-un stadiu mai avansat, cu atît prognosticul este mai rezervat sau timpul de supraviețuire mai scurt. La 24 de luni există o diferență de supraviețuire interstadială de 19% de la stadiul I la II, de 37% de la stadiul I la III; de 18% de la stadiul II la III. La 60 de luni diferențele respective sînt de 24%, 31% și 7%. Altfel exprimat, supraviețuirea de 5 ani a fost estimată la 40% în T 1 No, Mo, 34% în T 1, N 1, Mo sau T 2, No, Mo 12% în T 2, N 1, Mo, 5% în stadiul III în general. Face excepție cancerul apical (Pancoast) clasificat în T 3 No Mo sau T 3 N 1 Mo, în care supraviețuirea la 5 ani este ceva mai bună, de respectiv 18% și 10% (în cancerul microcelular 12% și 5%). În M 1 supraviețuirea se reduce la 1% (92).

Dacă ținem seama și de tipul histologic, T 1 de tip cancer epidermoid prezintă un prognostic relativ mai bun, în sensul unei supraviețuiri mai mari la 5 ani (46%); cancerul macrocelular și cilindrocubic — un prognostic intermediar (supraviețuiri 38%), iar cancerul microcelular prognosticul cel mai nefavorabil (5% supraviețuiri de 18 luni și 1% supraviețuiri de 42 luni). În T 2 procentele sînt cu 50% mai mici decît în T 1. În T3 ele sînt și mai mici, respectiv 8%, 2% și sub 1%.

Și absența sau prezența adenopatiilor No, N1 și N2, ca și mărimea lor au o semnificație prognostică diferită în funcție de tipul histologic. La fel absența sau prezența metastazelor (Mo și M1). În legătură cu confirmarea histopatologică s-a apreciat că cu cît aceasta se face mai ușor (deci mai tardiv) tumoarea are un prognostic mai rezervat (Overholt).

În cadrul *sarcoamelor*, formele endobronșice centrale (în majoritate fibrosarcoame) au un prognostic relativ mai bun decît cele periferice (57). Prognosticul tumorilor semimaligne — cum le arată și numele — este net mai favorabil, dar nu lipsit de graviditate.

Alți factori care pot influența prognosticul, în sens defavorabil, sînt complicațiile și bolile asociate, vîrsta înaintată, condițiile economico-sociale precare, factori ereditari pozitivi, deficitele imunologice etc. Cazurile cu imunodepresie (răspuns la PPD negativ) au un prognostic mai rezervat decît cele cu răspuns imun (la PPD) pozitiv.

Prognosticul în funcție de tratament, în special în funcție de rezecția pulmonară, va fi discutat mai departe.

22.2. CANCERUL PULMONAR METASTATIC (SECUNDAR)

Morfopatologie. Metastaze pulmonare se întîlnesc în aproape toate tumorile maligne (carcinoame, sarcoame etc.) cu localizări în organe al căror „filtru primar“ este plămînul (schema Walther, 1948). Ele reprezintă 20—30% din totalul metastazelor tumorilor maligne și 3—5% din totalul tumorilor maligne pulmonare. Se produc pe cale hemolimfatică fiind favorizate de circulația abundentă a plămînului. Embolusuri unice sau multiple pornite din tumoarea primitivă se opresc în vasele mici periferice, dînd una sau mai multe metastaze nodulare. Dacă iau calea limfatică embolusurile duc la carcinoze miliare sau limfangite carcinomatoase. Se produc frecvent și metastaze ganglionare sau pleurale; excepțional endobronșice (Gerle); cele instalate prin continuitate sau pe cale endocanaliculară sînt mai rare. Metastaze de al 2-lea ordin, plecate din primele metastaze, sînt posibile, dar extrem de rare.

Metastazarea începe destul de precoce, adeseori chiar înainte de a se pune în evidență tumoarea primitivă. Nu în puține cazuri debutul aparent îl constituie metastaza sau metastazele pulmonare („plămînul metastatic clinic primitiv“) (22). Cele mai multe metastaze pulmonare (80—90%) devin manifeste în primii 4—5 ani după diagnosticarea bolii, mai mult de jumătate chiar în primul an.

Cel mai frecvent metastazează în plămîn tumorile maligne uterine (coriocarcinoamele) în 55% din cazuri; tumorile renale în 34,7%; cele osoase în 32,3%; testiculare în 21,5% și cutanate (melanoame) în 20,5%, urmate de tumorile mamelei (în 15.7%) și ale ovarelor (în 10,5%), intestinului subțire (în 5,6%), carcinoamele și sarcoamele uterine (în 4,2%), cancerul gastric (în 1,6%). Cancerul pulmonar dă și el metastaze tot pulmonare în 6,6% din cazuri (104). Frecvența relativă a metastazelor pulmonare de diverse origini depinde însă și de frecvența și tipul tumorilor maligne primitive sus-menționate. Metastazele cel mai frecvent întîlnite în plămîn sînt cele plecate din cancerul mamar la femei şi din aparatul locomotor şi digestiv la bărbaţi (22). Tumorile tratate precoce, în special chirurgical, dau o proporţie relativ mai redusă de metastaze.

Sub aspect clinic, avînd o localizare periferică, metastazele nodulare nu dau, în general, o simptomatologie particulară, dacît dacă ajung la complicaţii. Cele cu noduli multipli sau cu diseminări bilaterale se însoţesc cu dispnee progresivă. Reacţiile pleurale pot să dea febră şi dureri. Se pot găsi şi sindroame paraneoplazice.

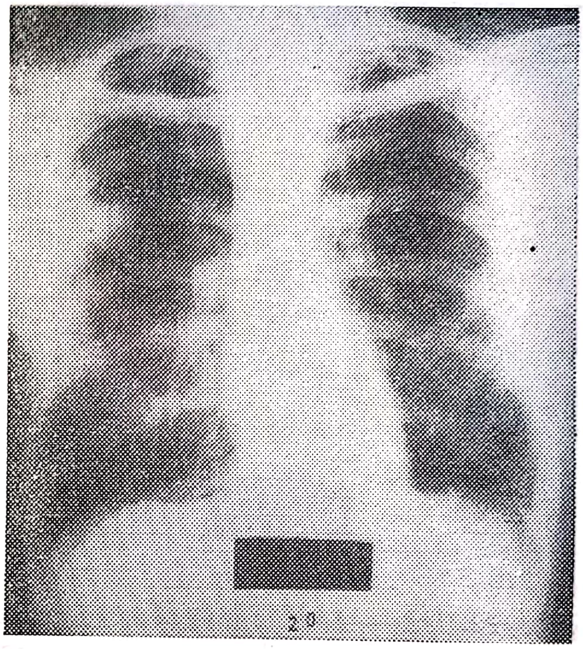


Fig. 22.28. — Metastază pulmonară unică.

Radiologic metastazele nodulare (cele mai frecvente, 63%) apar ca opacităţi omogene rotunde, unice sau multiple, uni- sau bilaterale, de mărimi diferite (1—4 cm diametru), cu contur mai bine sau mai puţin bine delimitat, mai frecvent spre baze. Excavarea lor este posibilă, dar rară. (fig. 22.28, 22.29).

Carcinoza miliară (2—3%) seamănă cu o miliară tuberculoasă, nodulii sînt însă mai mici şi mai dens diseminaţi în ambii plămîni cu extindere caudo-apicală (fig. 22.30). Limfangita carcinomatoasă (5—6%) are un aspect reticulo-nodular şi mai fin, cu extinderi variate pînă la în-

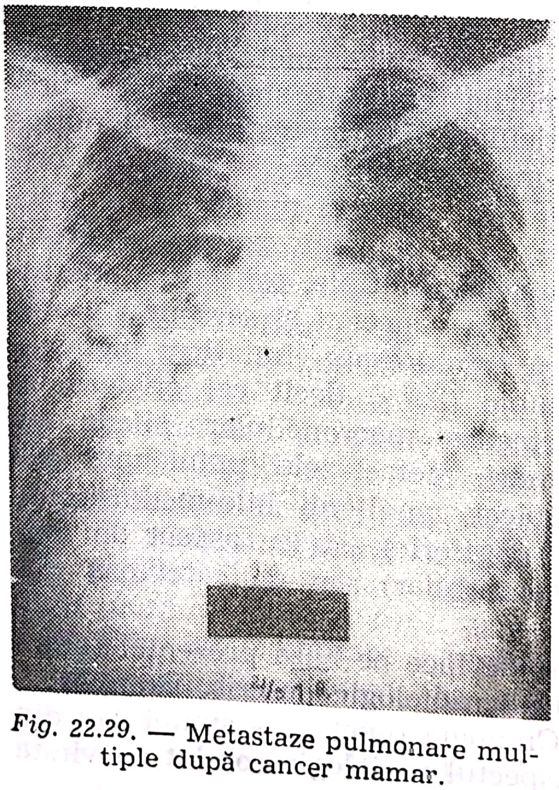


Fig. 22.29. — Metastaze pulmonare multiple după cancer mamar.

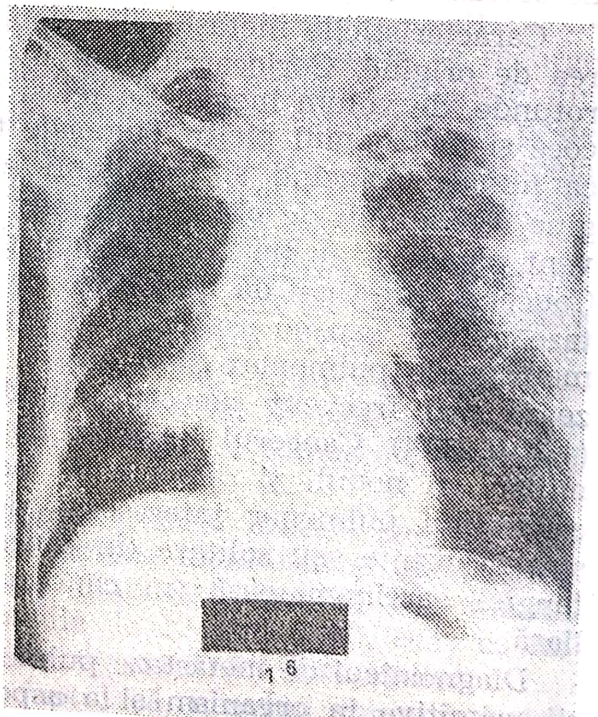


Fig. 22.30. — Carcinoză miliară.

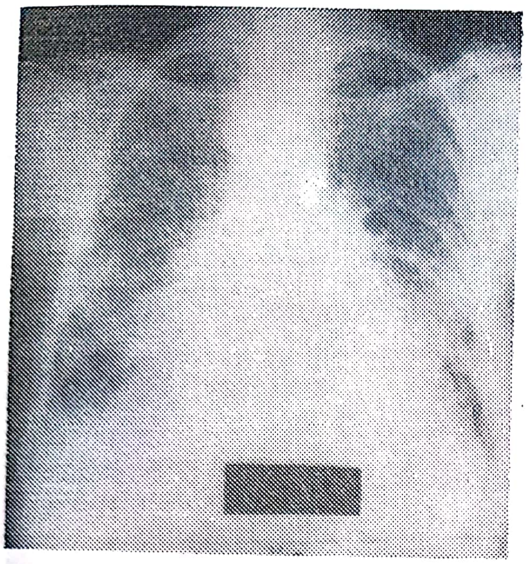


Fig. 22.31. — Limfangită carcinomatoasă.

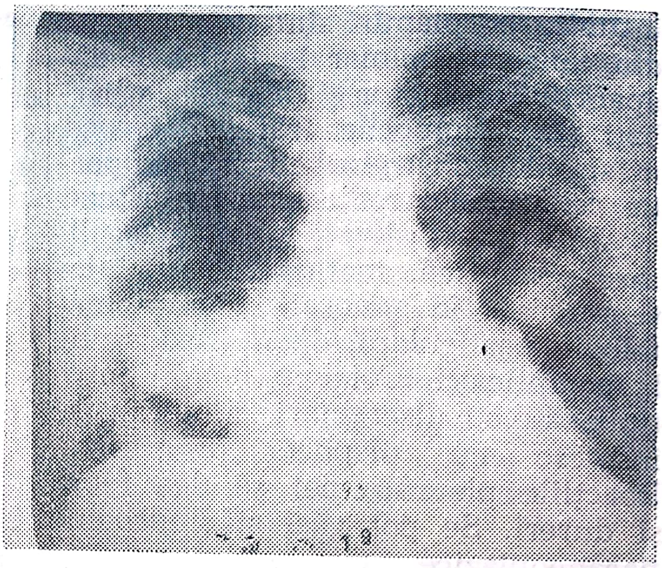


Fig. 22.32. — Metastaze sarcomatoase multiple.

treaga arie a ambilor plămîni (fig. 22.31). Metastazele pleurale (aproximativ 13%) apar ca o pleurezie latero-bazală, cu lichid, frecvent serohemoragic, conținînd (sau nu) celule maligne și care se refac după puncție. Cele ganglio-hilare sînt mai rare, cu aspect de adenopatii multiple. Se întîlnesc și cu aspect mixt (22).

Metastazele sarcomatoase (fig. 22.32) de 10 ori mai rare decît cele carcinomatoase, sînt mai mari, de intensitate mai slabă, cu contur mai tranșant, adeseori suprapunîndu-se parțial pe clișeul în AP, ca o „lansare de baloane“ (16). Cînd sînt izolate se pretează la rezecție.

Caracteristicile metastazelor depind în oarecare măsură și de tumoarea de origine. Coriocarcinomul uterin dă de obicei metastaze multiple, rotunde, de volum inegal. La fel și tumorile renale în stadii relativ precoce și melanomul pielii. Tumorile testiculare dau metastaze mai puține ca număr, prinzînd și ganglionii hilo-mediastinali. Metastazele de origine osoasă sînt de obicei multiple; cele din cancerul mamar ating frecvent pleura și au un caracter mai difuz, ca și cele din cancerul ovarian. Cancerul intestinal dă metastaze hematogene multiple, cel gastric metastaze miliare sau cu aspect de limfangită. În cancerul și sarcomul uterin metastazele pulmonare sînt izolate, fără cointeresare limfatică; metastazează mai frecvent cancerul cilindrocubic (35%) decît cel epidermoid (4,2%) (114). Cancerul tiroidian dă metastaze macronodulare și de tip miliar, cu noduli și dimensiuni mai mari. Metastazele pulmonare ale cancerului pulmonar interesează de obicei ganglionii hilo-mediastinali, sînt frecvente sau solitare (în cancerul periferic) sau cu aspect de limfangită carcinomatoasă (în cancerul centrohilar) sau de carcinoză miliară.

Diagnosticul de metastaze pulmonare se face pe baza prezenței tumorii primitive în organism și a aspectului radiologic descris. Bronhoscopia poate să nu arate nimic deosebit. Citologia repetată a sputei sau din aspiratul bronșic este adeseori utilă. Aspectul radiologic corelat cu vîrsta şi sexul poate da indicii aproximative asupra sediului eventual al tumorii primitive. Oncoscintigrafia sugerează diagnosticul de tumoare malignă, dar nu şi natura ei primitivă sau metastatică. Tipul histologic al focarului primitiv poate fi dedus din structura histopatologică a metastazei biopsate, deşi există şi excepţii. Timpul de dublare al metastazelor reproduce tiparul tumorii primitive. Cînd tumoarea primitivă nu poate să fie pusă în evidenţă se recurge la investigaţiile curente (adeseori infructuoase). Dacă este vorba de o metastază solitară, se impune toracotomia exploratoare, cu examen anatomopatologic, eventual cu rezolvare chirurgicală (rezecţie) în acelaşi timp.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv al cancerului pulmonar şi al celorlalte tumori maligne în stadii mai avansate (stadiul II şi III în clasificarea TNM) nu pune în prezent probleme deosebite. Aspectul radiologic de formaţiune tumorală compactă, cu sau fără atelectazii, cu diversele localizări şi complicaţii deja discutate, sugerează în cele mai multe cazuri sau obligă chiar, la suspectarea unui cancer pulmonar. După Overholt opacităţile tumorale pledează cu atît mai mult pentru cancer, cu cît dau mai puţine semne clinice. Extinderea reală a teritoriului afectat de leziunile canceroase, pe piesele de rezecţie, este de regulă (în 75% din cazuri) (70) mai mare decît cea sugerată de radiografie.

Deşi examenul radiologic are o valoare diagnostică incontestabilă, fiind o primă treaptă indispensabilă, apare totuşi hazardat să se stabilească — cum se face adeseori — un diagnostic „cert“ numai pe baza aspectului radiologic, deoarece numeroase alte pneumopatii dau aspecte similare. Este totuşi posibil un diagnostic de probabilitate. Pentru confirmare, îndeosebi în formele centrohilare, dar şi în celelalte, se recurge în primul rînd la investigaţia bronhoscopică, cu examen citologic din aspiratul bronşic şi biopsie sau broşaj endobronşic, relevante în peste 80% din cazuri. În rest, mai ales în cancerele periferice, se poate apela şi la alte metode (v. mai departe). Din păcate, diagnosticul în această etapă avansată nu mai serveşte pentru o terapie eficace.

Toate eforturile trebuie orientate deci înspre stabilirea unui diagnostic cît mai precoce, într-o fază (stadiul I, TNM) în care să se poată aplica un tratament eficace, de obicei rezecţia pulmonară. Chiar în această fază, noţiunea de „precoce“ are doar o semnificaţie clinică de „caz operabil“, deoarece — cum s-a văzut — în momentul în care devine diagnosticabilă prin actualele metode de investigaţie, tumoarea evoluează deja de mai mulţi ani în organism.

În practica curentă nici acest diagnostic relativ precoce nu este însă uşor de realizat. Timpul de cînd boala devine manifestă şi diagnosticabilă şi pînă cînd se face realmente un diagnostic precis, aşa-numitul timp pierdut sau *lead time*, este în medie de 12 luni (129), ceea ce implică frecvent o limitare a posibilităţilor de rezolvare terapeutică.

Dificultăţile principale constau în faptul că, neavînd simptome alarmante, bolnavii se prezintă tardiv la medic; chiar cînd se prezintă mai devreme, nu se ia întotdeauna în consideraţie posibilitatea unei tumori

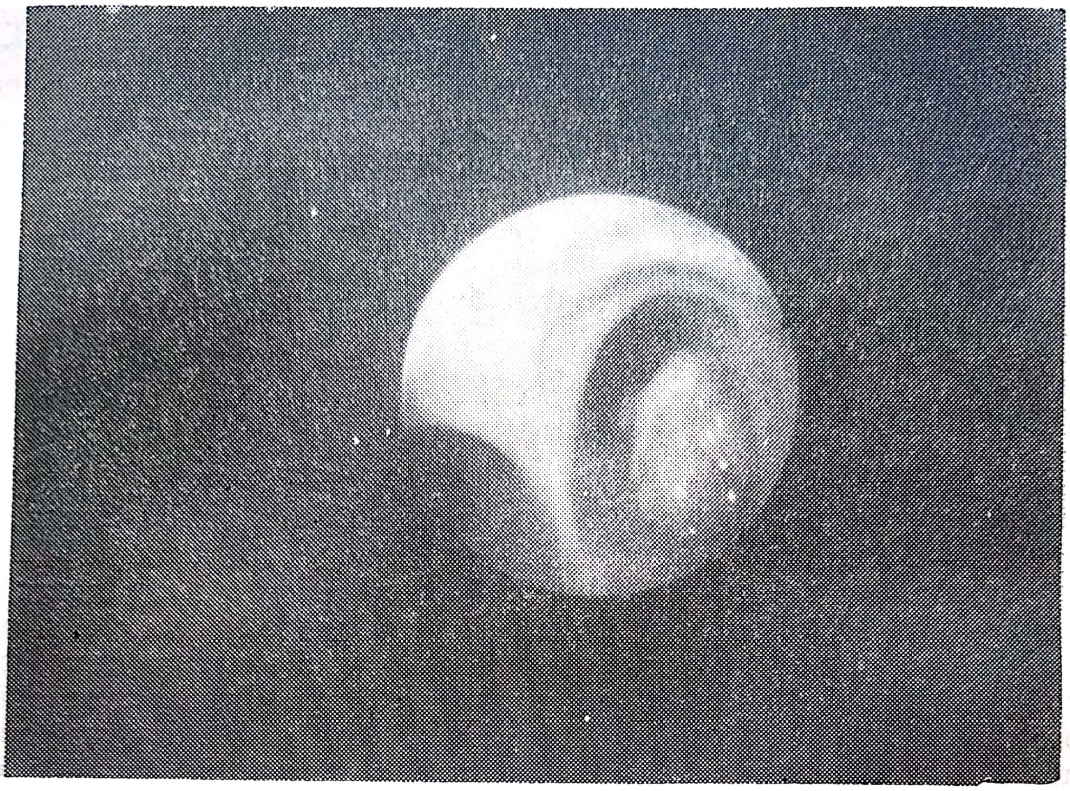


Fig. 22.23. — Aspect bronhoscopic de proces tumoral cu obstrucția lobarei superioare drepte.

maligne; și chiar cînd se ia în considerație, nu se aplică eficient gama de investigații necesare, fie pentru că nu există utilajul și competența necesară, fie pentru că nu se cunoaște procedura diagnostică corectă (2).

În cazurile suspectate drept tumori maligne pe baza simptomatologiei sau a unor aspecte radiologice caracteristice întîlnite în stadiul incipient al bolii (nodul solitar — în cancerul periferic; îngroșări ale umbrei hilare — în cancerul centrohilar), trebuie să se procedeze sistematic la precizarea diagnosticului.

Investigația cea mai prețioasă la care se apelează și care din păcate nu se efectuează pretutindeni, este și în acest caz *examenul bronhoscopic* (sau fibrobronhoscopic). La bronhoscopie, îndeosebi în cancerul primitiv al bronhiilor proximale se pun în evidență aspecte endoscopice de mare probabilitate diagnostică: îngroșări, compresiuni și leziuni infiltrative ale mucoasei bronșice cu îngustarea lumenului bronșic; pereți bronșici rigizi cu pierderea dinamicii bronșice (tip II) sau leziuni vegetante, infiltrativ-ulcerative, conopidiforme, friabile, sîngerînde, de aspect malign (tip III) (fig. 22.33). Aspecte endobronșice normale, dar cu biopsie sau aspirație bronșică pozitivă (tip I), reprezintă eventualitatea cea mai rară. Sînt de asemenea rare și aspectele falspozitive (1,3‰). Frecvența acestor tipuri de aspecte pe 2 200 cancere bronhopulmonare examinate bronhoscopic (84) este de 13% (tip I), 30% (tip II), 57% (tip III), ceea ce denotă, în general un diagnostic tardiv. Prin bronhoscopie se precizează de asemenea topografia exactă a procesului neoplazic. Metoda fibrobronhoscopică a lărgit considerabil cîmpul de explorare endoscopică (pînă la bronșiile subsegmentare).

În aspiratul bronşic, ca şi în secreţia recoltată după bronhoscopie, se pot găsi celule canceroase. Examenul microscopic al fragmentelor de mucoasă recoltate prin broşaj sau prin biopsie endobronşică, după includere în parafină, permite precizarea tipului histologic al tumorii.

Biopsia transbronşică sau transtraheală (tot pe cale endobronşică) poate să aducă elemente noi în caz de vecinătate imediată a tumorii sau a metastazelor ganglionare. Ea nu este agreată de toţi bronhologii.

Pozitivitatea diagnosticului bronhoscopic (inclusiv biopsia şi aspiratul bronşic) este în concordanţă cu „momentul clinic" în care se efectuează aceasta (50% în fază asimptomatică, 77% în fază simptomatică de mai puţin de 6 luni şi 77% în fază simptomatică de mai mult de 6 luni), cu tabloul radiologic (56% în leziuni limitate, 84% în leziuni extinse) şi cu tipul de modificări endoscopice (50% în tipul I, 61% în tipul II şi 83% în tipul III) (84).

Bronhoscopia furnizează, cum vom vedea, şi unele detalii topografice indispensabile pentru stabilirea indicaţiei operatorii. În tumorile periferice investigaţia bronhoscopică poate fi completată printr-un cateterism ţintit, endobronşic, cu recoltare de material pentru examen anatomopatologic.

În cazul cînd bronhoscopia este negativă sau nu este posibilă (lipsă de utilaj, vîrstă, afecţiuni cardiace sau de altă natură) sau chiar înainte de, ori în paralel cu bronhoscopia, se efectuează *examene citologice* repetate (cel puţin 6—8 în zile diferite) din sputa matinală sau după spălătura bronşică, recoltată în soluţie fixatoare (Eskenasy), pentru punerea în evidenţă a celulelor maligne. Se foloseşte cu succes şi sputa eliminată imediat după bronhoscopie şi în zilele următoare.

Citologia exfoliativă este pozitivă în 70—80% din cazuri, dar nu precizează tipul histologic. Ea concordă în linii mari (în 76%) (100) cu diagnosticul de ansamblu al cazurilor (inclusiv histologic); o concordanţă mai bună (>80%) se găseşte în cancerul microcelular (115). Există şi un procent (2%) de rezultate fals-pozitive care limitează fiabilitatea metodei.

După datele Institutului de ftiziologie pe 2 600 cazuri de cancer pulmonar cu examen citologic (40), acesta a fost pozitiv în 87%. În 32,3% diagnosticul s-a precizat exclusiv prin citologie. În restul cazurilor cu examene citologice şi histologice s-a notat o concordanţă deplină între acestea în 68,1%.

Cateterismul bronşic cu aspiraţie forţată poate să înlocuiască în cazuri speciale (tumori periferice) recoltarea endobronşică. În majoritatea cazurilor (85%) bronhoscopia şi examenele anexe inclusiv citologia sputei, pot să precizeze diagnosticul, făcînd superflue alte investigaţii. Dacă ele rămîn neconcludente, dar persistă suspiciunea radiologică de cancer (sau alte tumori maligne), se recurge, în măsura posibilă, la alte metode de diagnostic.

Testele imune, relatate mai înainte, nu au încă o specificitate suficientă, dar pot fi utile în ansamblul investigaţiilor.

V.S.H. În cazul cînd este foarte accelerată adaugă un element de diagnostic pozitiv în acest ansamblu. Alte investigaţii biochimice sînt de mai puţină valoare diagnostică.

Un plus de informaţii faţă de radiografia standard (în AP) pot da o serie de metode tot radiologice, dar mai diferenţiate, la care se recurge în mod inegal şi la momente diferite:

radiografia de profil, obligatorie în toate cazurile, precizează topografia şi scoate în lumină formaţiunile eventuale (inclusiv ganglionare) din regiunea bifurcaţiei, ascunse de umbra mediastinală;

radiografia cu raze dure, ştergînd alte umbre mai moi, lasă să apară net lumenul bronhiilor mari şi eventualii noduli tumorali parietali în acest lumen;

tomografia regională hilară, în special tomografia „în plan bronşic" (16) evidenţiază de asemenea lumenul bronhiilor proximale şi eventualii noduli tumorali endobronşici, permiţînd şi o analiză a unghiului bifurcaţiei traheale, mai deschis şi mai rigid în caz de infiltraţie neoplazică; tomografia opacităţii permite o analiză a structurii (densă, excavată) a tumorii;

pneumomediastinografia permite o mai bună diferenţiere a tumorilor paramediastinale de cele strict mediastinale sau sugerează existenţa unor aderenţe peritumorale, mediastinale (aerul nu pătrunde în zona respectivă);

digrafia, kimografia, ca şi radioscopia dinamică decelează diskineziile diafragmatice, costale sau mediastino-pulmonare în ansamblu (mişcări paradoxale, imobilitatea diafragmului etc.), precum şi mobilitatea tumorii ca atare (semn favorabil de lipsă de aderenţe);

bronhografia cu substanţe opace (preferabil hidrosolubile) permite şi o explorare a bronhiilor distale, punînd în evidenţă stenoze bronşice „în cioc de pasăre", amputaţii conice sau stopuri determinate de prezenţa tumorii etc; în prealabil se asigură drenajul bronhiilor pentru a nu se face confuzii cu stopurile de bronhostază;

esofagografia decelează eventuale aderenţe sau invazii mediastinale ale unei tumori pulmonare;

radiografia dură costală se face pentru evidenţierea eventualelor lize costale în cancerul apical Pancoast;

cinedensigrafia dă detalii privind afectarea perfuziei prin invazie tumorală (rar practicată);

angiopneumografia (64) decelează, în vecinătatea tumorii alterări vasculare în concordanţă cu scintigrafia, dar avînd o valoare diagnostică mai ridicată;

flebografia permite evidenţierea unor adenopatii metastatice axilare sau subclaviculare, iar *azigografia* relevă gradul de infiltrare a mediastinului (62);

xeroradiografia poate da unele informaţii de ex. în diferenţierea dintre o tumoare primitivă şi o metastază;

limfografia poate să dea aspecte caracteristice în cancerul microcelular cu afinitate pentru sistemul limfatic (78);

tomografia axială computerizată — acolo unde este practicabilă — aduce un aport remarcabil în evidenţierea metastazelor ganglio-mediastino-hilare (101), fără a atinge însă performanţele mediastinoscopiei (125); dă informaţii suplimentare de asemenea în localizările pleurale şi în analiza structurală a focarelor neoplazice;

echografia poate fi utilă în formațiunile voluminoase parietale, pentru diferențierea celor cu conținut lichidian de tumorile solide;

scintigrafia cu radioizotopi (MAA^{131}I, 99 mT$_c$ etc.) adaugă elemente de prezumție a diagnosticului de tumoare malignă: „zone reci" mai întinse decît leziunile radiologice, în special în cancerul centrohilar (4). Din acest punct de vedere scintigrafia reflectă mai corect întinderea leziunilor canceroase, decît radiografia clasică. Oncoscintigrafia cu ^{67}Ga, ^{111}In, ^{197}HgCI$_2$ poate să întărească suspiciunea de malignitate, prin fixarea electivă a markerilor la nivelul tumorii primitive (și al metastazelor), îndeosebi în formele periferice, mai puțin în metastazele ganglionare hilomediastinale.

Scintigrafia pulmonară ca investigație preoperatorie este astăzi hotărîtoare înlocuind cu succes bronhospirometria pe plămîn separat.

Puncția-biopsie pleurală utilizată astăzi în toate pleureziile, se impune în mod special în cazurile suspecte de tumori pulmonare maligne, în care este coafectată și pleura. Ea poate să aducă precizarea diagnosticului în peste 80% din cazuri.

Biopsia ganglionilor periferici coafectați (supraclaviculari, axilari), este aproape obligatorie și de mare valoare informativă în cazurile, nu prea frecvente, în care aceștia sînt prezenți și accesibili, mai ales dacă nu s-a putut face o biopsie endobronșică sau dacă aceasta nu a fost concludentă.

Biopsia prescalenică de tip Daniels poate să deceleze și ganglioni mai mici, nepalpabili, amestecați în țesutul gras, subcutanat, supraclavicular. Rezultatele sînt destul de inconstante.

Unii recomandă biopsia ganglionilor parasternali.

Puncția-biopsie transtoracică — în tumorile subparietale nediagnosticate prin alte investigații, permite un diagnostic citohistologic în 80—90% din cazuri. Cu un ac special (lung și subțire) se pot face „biopsii aspirative" și mai profund, în leziunile centro-hilare și paramediastinale. Din cauza unor complicații, de obicei benigne (pno. traumatic, spute hemoptoice, emfizem subcutan local), metoda se practică mai puțin decît ar impune-o valoarea ei informativă (23, 73).

Mediastinoscopia face posibilă o biopsie a ganglionilor hilo-mediastinali, ca și o vizualizare directă a unor eventuale invazii mediastinale prohibitive pentru intervenție.

Biopsia pulmonară dintr-un fragment de langhetă pulmonară recoltat prin toracotomia minimă este indicată în leziunile difuze micro- sau reticulomicronodulare, a căror natură malignă (metastatică) nu poate să fie precizată prin alte metode.

Biopsia cea mai concludentă este însă cea prin *toracotomie exploratoare*, cu inspecția amănunțită a plămînului, obligatorie în formațiunile nodulare periferice de natură neprecizată, și care, în caz pozitiv la examenul extemporaneu, poate să fie urmată în același timp de rezolvarea chirurgicală.

Nu trebuie uitat un examen ORL care poate decela o pareză recurențială sau alte localizări neoplazice pe căile respiratorii superioare.

Multe din metodele enumerate nu sînt nici ele disponibile în toate serviciile și aplicarea lor secvențială în cazurile neclare cere timp și întîrzie momentul operator. Deși aprofundarea investigațiilor este necesară în vederea stabilirii indicației operatorii, spre a nu supune rezecției decît cazurile cu diagnostic cert sau de mare probabilitate, totuși dacă tumoarea este vizibilă radiologic, dar nu își trădează etiologia la principalele investigații, este preferabil să se recurgă fără întîrziere (dacă condițiile o permit) la toracotomia exploratoare, cu viză dublă diagnostică și terapeutică.

Depistarea precoce. În ce privește *depistarea* adică diagnosticul sistematic de masă al cancerului pulmonar (și al altor tumori maligne) în vederea unei terapii mai eficace, pînă în momentul de față nu s-a pus la punct o metodologie satisfăcătoare. Cele mai bune rezultate se obțin prin *screening*-ul radiofotografic (RF) anual al populației cu risc crescut de cancer pulmonar: bărbați trecuți de 45 de ani, fumători de mai mult de 150 000 țigarete, sau avînd mai mult de 10 ani de fumat (15—20 de țigarete pe zi), urmat — în cazurile suspecte — de examene citologice și, în caz pozitiv, de bronhoscopie cu toate examinările anexe. Metoda a fost experimentată cu rezultate pozitive la Clinica Mayo din S.U.A. (54) și în alte locuri între care și la noi (9). Ea este grevată de dificultăți în mobilizarea suspecților la examene repetate, de carența de citopatologi specializați, ca și de un cost relativ ridicat al unei depistări. După datele existente, inclusiv cele de la noi — 52% din imaginile macronodulare depistate la RF sînt maligne.

Cu ajutorul acestei metodologii se descoperă, în grupa de risc susmenționată, o proporție de cancere în special periferice, dar și centrale, de 7,6‰ (în studiul nostru 1,5% suspecți și 3,7‰ cazuri confirmate citologic). Depistarea RF a tumorilor pulmonare se poate cupla cu depistarea curentă pentru tuberculoză.

În general, cazurile depistate prin cadastrul RF al grupelor de risc, numite și cancer „de cadastru“, au un indice mai mare de operabilitate (dublu) și un prognostic relativ mai favorabil (28), (36). Examene citologice directe ale sputei în cazurile din aceste grupe, fără selectare prealabilă RF, sînt mai greu de realizat, deși există și cazuri citologic pozitive/Rx negative care scapă la triajul RF. S-a propus și constituirea unei grupe de risc oncogen pe baza aspectului citologic de displazii celulare repetate, care, urmărite în timp, ar duce la depistarea unor neoplazii în faza preradiologică. Citologia și-a dovedit valoarea ca metodă de screening în grupe cu risc foarte mare, pentru diagnosticul unor tumori în stadiu timpuriu (carcinome *in situ*).

În toate cazurile de acest fel, precizarea trebuie făcută totuși prin examen bronhoscopic și investigațiile anexe (în special biopsia).

Un rol important în depistarea cancerului pulmonar ar reveni și examenelor ocazionale inclusiv pulmonare efectuate unei bune părți din populație cu ocazia internărilor în spitale, consultațiilor la policlinici, întocmirii actelor de pensionare etc.

Aspecte deontologice. Dată fiind gravitatea pe care o implică diagnosticul de cancer, persistă întrebarea dacă el trebuie să fie sau nu comunicat bolnavului. Există argumente pentru ambele atitudini. În unele țări (ex. S.U.A.) diagnosticul se discută deschis cu bolnavii. La noi se adoptă o conduită maleabilă, menajîndu-se bolnavii mai sensibili, dar discutîndu-se în termeni netraumatizanți diagnosticul real cu cei care doresc și suportă acest lucru.

Diagnostic diferențial. Diagnosticul tumorilor pulmonare maligne (în primul rînd al cancerului primitiv) în etapa radiologică, înainte de confirmarea bronhoscopică și histopatologică, implică o atentă diferențiere de o serie de pneumopatii care pot să realizeze aspecte similare. În practică se produc încă confuzii frecvente cu tuberculoza („forme pseudotuberculoase") (60), cît și cu alte afecțiuni: pleurezii, supurații, pneumonite diverse etc.

Cancerul rotund periferic a cărui precizare necesită un cuantum mai mare de investigații, adeseori fără rezultat, trebuie diferențiat în primul rînd de *tuberculom*. Spre deosebire de cancer, tuberculomul are o intensitate mai slabă, un contur mai bine delimitat, fără prelungiri în parenchim, cu calcifieri în interior, cu un „context tuberculos"; urmărit dinamic, nu crește de volum decît extrem de încet. Dacă se produc excavații, ele sînt de obicei mai mici, mai puțin rigide decît cele din cancer și prezintă frecvent BK în expectorație. S-au propus și metode statistico-matematice de diagnostic diferențial prin prelucrarea computerizată a informațiilor rezultate din cuantificarea unui număr de (22) caracteristici ale celor două afecțiuni, cu un grad de certitudine de 90% (105).

Micetomul (aspergilomul) prezintă aspectul distinctiv de „calotă clară" apico-marginală a opacității macronodulare, dă frecvent hemoptizii și o floră fungică, de obicei aspergilară, este prezentă. Lipsesc în schimb semnele descrise ale formei tumorale respective.

Trebuie avute în vedere și alte posibilități — un silicom cu anamneză profesională pozitivă; tumori benigne — mai net delimitate și cu creștere extrem de lentă; chistul hidatic — de intensitate mai slabă, perfect omogen, „tras cu compasul", Casoni-pozitiv; o pneumonie cronică — nu crește și nu prezintă semne de malignitate, un oleom — în cazuri de instilații prelungite cu oleu gomenolat etc. Toate acestea vin astăzi mai rar în considerație.

Cancerul centro-hilar trebuie diferențiat de afecțiunile care dau adenopatii hilare sau creșterea umbrelor hilare vasculare.

O adenopatie de *tuberculoză primară* a adultului, se deosebește de tumoarea și adenopatia canceroasă hilară prin faptul că survine la subiecți mai tineri, prezintă unele fenomene de intoxicație bacilară, aspectul bronhoscopic este altul (frecvente fistule gangliobronșice), lipsesc semnele descrise ale cancerului centro-hilar.

Spre deosebire de carcinomul bronșic, în *limfogranulomatoza malignă* (Hodgkin) adenopatiile hilare sînt mai voluminoase și mai bine conturate (policiclice), se însoțesc de febră ondulantă, prurit și alte semne din boala Hodgkin; sînt radiosensibile. Biopsia ganglionară periferică este concludentă.

Diferențierea de *sarcoidoză* se face prin prezența caracteristicilor acesteia (adenopatie bilaterală, IDR —, evoluție benignă, reacția Kveim pozitivă), ca și prin examenul bronhoscopic.

Hilul de stază pulmonară se elimină prin lipsa cardiopatiei care să explice o astfel de stază și la nevoie printr-o angiopneumografie care permite analiza structurii vasculare.

Mai sînt de reţinut şi alte eventualităţi (adenopatii silicotice, tumori mediastinale proiectate în regiunea hilului, anomalii vasculare etc), dar ele survin rar şi sînt relativ uşor de diferenţiat.

Cancerul apical tip Pancoast necesită o diferenţiere specială de o lobită tbc scleroasă retractilă a lobului superior (cu antecedente tbc) sau de pahipleuritele apicale tuberculoase, care şi ele se pot însoţi uneori (Sergent) de sindrom Claude Bernard-Horner. Spre deosebire de cancer, sînt prezente antecedentele tuberculoase, durerile sînt mai puţin intense şi agravarea progresivă lipseşte.

Mai rar vin în consideraţie şi alte afecţiuni: tumori tiroidiene, Hodgkin etc. (74).

Formele *paramediastinale* de cancer (şi de sarcoame) trebuie diferenţiate de tumorile mediastinale propriu-zise (limfoame maligne, sarcoame etc.). Acestea au o localizare mai net mediastinală cu conturul extern al tumorii convex, semioval, spre parenchim şi cu sindrom mediastinal evident. O pneumomediastinografie poate fi edificatoare, deşi în astfel de cazuri există aderenţe mediastinale care nu permit infiltrarea gazului între tumoarea paramediastinală şi umbra mediastinului (marilor vase). Este posibilă de asemenea o puncţie biopsie transtraheală sau o mediastinoscopie.

Cancerul cu localizare lobară (superioară, medie), se diferenţiază de *pneumoniile acute* cu aceeaşi topografie, prin faptul că acestea au o localizare mai strict sistematizată (lobară), în timp ce „lobita canceroasă“ depăşeşte cele mai adeseori scizura. În acelaşi timp pneumoniile nu duc la obstruări bronşice („bronhograma aeriană“ prezentă), aşa cum face cancerul bronhopulmonar. Evoluţia favorabilă sub antibiotice pledează net pentru o pneumonie franc-lobară. *Pneumonia cronică,* relativ rară, creează dificultăţi mai mari de diagnostic diferenţial. Spre deosebire de cancer, care duce la stricturi şi stopuri bronşice, ea determină de obicei dilataţii evidente la bronhografie.

Cancerul cavitar trebuie distins de o *tuberculoză cavitară* (BK în expectoraţie), de un abces pulmonar (sindrom supurativ); de un chist hidatic infectat şi perforat (semnul membranei Morquio), ca şi de imagini cavitare de altă etiologie. Contextul neoplazic facilitează diferenţierea. Uneori diagnosticul se tranşează totuşi intraoperator.

Pleurezia canceroasă metastatică se deosebeşte de pleureziile de altă etiologie prin prezenţa celulelor maligne în lichid, sau prin biopsia pleurală cu examen histologic pozitiv. Absenţa acestora nu înlătură diagnosticul de malignitate; coexistenţa unui cancer primitiv bronşic face puţin probabilă o altă etiologie. În practică dificultăţile şi erorile de diagnostic sînt încă frecvente (19).

Diagnosticul diferenţial al formelor secundare (metastatice) hilare şi macronodulare izolate este acelaşi, ca şi în formele respective primitive. Metastazele macronodulare multiple trebuie diferenţiate de o hidatidoză diseminată pulmonară (cu tablou clinic benign), de tuberculoame multiple (foarte rare), de un aspergilom multiplu (cu imagini în calota clară, hemoptizii, fungi pe mediu Sabouraud), de diverse parazitoze mai rar întîlnite la noi. Carcinoza miliară se poate confunda cu o tuberculoză miliară (cu context tuberculos, BK eventual pozitiv, răspuns favorabil la tuberculostatice); cu o silicoză gradul II (cu anamneză profesională pozitivă stare generală mai bună, evoluție mai prelungită); diverse pneumonite alergice mai rare la noi (cu teste imune pozitive). Alte afecțiuni cu acest aspect survin mai mult la tineri.

Profilaxie. O profilaxie *primară* eficientă a cancerului pulmonar ar trebui să se bazeze pe suprimarea factorilor carcinogeni cunoscuți, cel puțin a celor din mediul extern, operație care nu este prea ușoară. Cea mai abordabilă măsură ar fi, după părerea unanimă, combaterea perseverentă a fumatului la toate categoriile de vîrstă. Este pe cale de a se elabora o metodologie în acest sens. În multe țări se întreprind deja acțiuni eficiente. Se apreciază că abstinența populației de la fumat ar reduce incidența cancerului pulmonar cu 80% (31).

La vîrsta școlară trebuie intensificate toate măsurile de propagandă antifumat în forme cît mai accesibile și mai convingătoare. Și mai eficace ar fi exemplul pozitiv al celor mai în vîrstă pe care școlarii îi imită. Tineretul, în general, băieți și fete, care nu au o vechime prea mare în fumat și la care abandonarea acestui obicei ar înlătura aproape complet riscul carcinogen, ar fi în poziția cea mai favorabilă pentru a lua o asemenea hotărîre, eroică în felul ei.

Vîrstnicii au deja o obișnuință de care este greu să se desprindă, fără un efort de voință pe care nu mai sînt dispuși să-l facă. Cei care înțeleg riscurile fumatului, și îndeosebi cei care încep să și simtă aceste riscuri, găsesc însă întotdeauna puterea și voința necesară pentru a se lăsa de un viciu atît de dăunător.

Anchete populaționale arată că numai 20% din fumători nu cunosc riscul cancerigen al fumatului (65), restul îl cunosc, dar fie nu îl cred, fie nu reușesc să se lase de fumat, deși doresc acest lucru. Pentru aceștia din urmă s-au pus la punct diverse metode care îi pot ajuta să ia o hotărîre (terapie de grup antifumat, medicamente antifumat etc.). În caz de insucces s-au preconizat (și pus la punct) diverse tipuri de țigarete cu cantitate mai redusă de gudroane. Deși scăderea riscului este reală, ea nu rezolvă însă profilaxia cancerului. Sînt în studiu și alte formule.

Profilaxia expunerii la poluarea industrială cu substanțe carcinogene și cocarcinogene (în special asbestul, cromul, nikelul) contribuie de asemenea la prevenirea îmbolnăvirilor de cancer. La fel diminuarea poluării atmosferice, în speță a benz(a)pirenului rezultat din combustii incomplete.

Tot în cadrul profilaxiei primare o atenție deosebită trebuie acordată prevenirii afecțiunilor pulmonare acute și cronice, bacteriene și virale din copilărie și tinerețe, ale căror sechele pot să constituie punctul de plecare al unei neoplazii. Sînt necesare și măsuri de protecție contra radiației interne — măsuri care s-au și luat și, în general, sînt cele mai corect respectate.

Profilaxia secundară a complicațiilor și agravărilor se realizează printr-o depistare cît mai precoce și prin aplicarea într-un procent cît mai ridicat de cazuri a intervențiilor radicale (rezecții pulmonare). Ea se efectuează doar în puține locuri prin *screening* sistematic RF și citologie exfoliativă, în grupele cu risc crescut carcinogene, dar cu timpul se vor crea probabil condiții pentru a fi extinsă la ansamblul populației cu risc crescut.

Organizarea luptei împotriva cancerului pulmonar se integrează în organizarea de ansamblu a combaterii cancerului de toate localizările (OMS, 1972). Ea se bazează pe centre specializate oncologice ca foruri metodologice cu antrenarea largă a rețelei sanitare din aproape toate specialitățile medicale.

Este necesară organizarea sistematică a aplicării măsurilor de profilaxie, de depistare precoce și diagnostic complex, de evidență și tratament al cazurilor patente. Nu trebuie neglijat în acest sens nici aspectele de cercetare.

Pe plan internațional s-au creat foruri, ca Centrul internațional de cercetări asupra cancerului (OMS.), Uniunea internațională contra cancerului etc., care elaborează recomandări în toate aceste domenii. Ele își au corespondențe pe plan național în diverse tipuri de instituții (Centre, Institute, Asociații etc.) care se ocupă cu problemele cancerului, în general, cu cele ale cancerului pulmonar, în special.

Organizarea propriu-zisă a programului național de luptă contra cancerului (inclusiv cel pulmonar) revine Ministerului Sănătății. Și în țara noastră există un program pe termen lung de combatere a cancerului în care se include și combaterea cancerului pulmonar.

TRATAMENT

Metodele actual utilizate în tratamentul cancerului bronhopulmonar se pot grupa în tehnici regionale (chirurgicale și radioterapice) și mijloace sistemice, generale (chimioterapie citostatică și imunoterapie nespecifică). Cele mai bune rezultate se obțin prin asocierea acestor posibilități, în funcție de: tipul histologic al tumorii, stadiul clinic de extensie și statusul organismului gazdă.

Este evident că decizia terapeutică nu poate să fie luată decît în condițiile cunoașterii cît mai exacte a acestor parametri. Ea trebuie să aparțină unui colectiv interdisciplinar de specialiști: anatomopatolog, pneumolog, chirurg toracic, radioterapeut, chimioterapeut oncolog etc. Fără tratament speranța de supraviețuire este scurtă; aproape nici un bolnav nedepășind 24 luni. Decesul se produce de obicei prin extensia tumorii cu limitarea suprafeței respiratorii și prin metastaze numeroase; uneori infiltrația mediastinului produce un sindrom de venă cavă superioară.

Principiile și indicațiile intervențiilor chirurgicale. În cancerul bronhopulmonar, rezecția chirurgicală este metoda terapeutică de preferat, deoarece este singurul mijloc prin care se poate realiza astăzi o radicalitate efectivă. În ciuda acestui fapt însă, numai aproximativ 20% din bolnavi sînt inițial operabili și doar 30—35% actul chirurgical poate fi efectuat cu intenții de radicalitate. Evaluarea preoperativă trebuie să se refere la rezectabilitatea și la operabilitatea tumorii. Pentru stabilirea primei, este necesară determinarea stadială a bolii în cadrul clasificației TNM prin examen clinic, radiografic, bronhoscopic eventual mediastinoscopie și dacă este posibil angiopneumografie și scintigrafie hepatică, cerebrală și scheletică. Operabilitatea pune problema evaluării țesutului pulmonar care poate fi excizat fără a transforma bolnavul într-un invalid respirator, problemă important de precizat cînd coexistă și alte boli bronhopulmonare care afectează funcția pulmonară. În această privință se admite că CV și VEMS oferă indicații utile asupra funcției pulmonare globale. Studierea funcției pulmonare regionale cu ^{133}Xenon permite măsurarea procentajului V și Q pentru fiecare plămîn, devine deosebit de importantă pentru evaluarea funcțională preoperatorie a unor asemenea bolnavi. Recent au fost elaborate și formule pentru a determina preoperator afectarea funcțională după lobectomie sau pneumonectomie (75 a).

Practic în fața fiecărui bolnav trebuie să dăm răspuns la următoarele întrebări: dacă este operabil; dacă beneficiază de radicalitatea chirurgicală; care va fi calitatea și durata supraviețuirii previzibile în raport cu evoluția naturală a procesului.

În legătură cu prima întrebare, în general, contraindicațiile chirurgicale impuse de procesul tumoral se pot grupa în:

Contraindicații absolute; cancerul cu celule mici, invazia bronhiilor primitive sub 3 cm de carenă, paralizia nervului recurent, revărsatele pleurale cu prezența de celule maligne, invazia ganglionilor mediastinali contralaterali, metastazele în plămînul opus, invazia ganglionilor supraclaviculari, metastazele la distanță;

Contraindicații relative: invazia mediastinală în cancerul epidermoid, revărsatele pleurale fără celule maligne, sindromul de venă cavă superioară, invazia diafragmului și a nervului frenic, invazia grilajului costal.

Aprecierea condițiilor loco-regionale pentru executarea actului operator reclamă de multe ori, dacă nu chiar obligatoriu, mediastinoscopia înaintea toracotomiei.

Factorii fiziologici cu importanță majoră în condiționarea intervenției chirurgicale sînt în special factorii cardiopulmonari care țin de ventilația (rezerva) pulmonară și funcția cardiovasculară.

În ce privește răspunsul la cea de a doua întrebare, radicalitatea se referă, în special, la categoria T din sistemul TNM, spre deosebire de celelalte metode terapeutice care vizează, în general, categoria N (radioterapia) sau M (chimioimunoterapia). Rezecția, de tip pneumonectomie sau lobectomie etc., nu trebuie să fie privită sub aspectul strict tehnic, ci și prin prisma realizării obiectivului radicalității oncologice, de extirpare largă a leziunii primare și evidare a ganglionilor tributari. De aceea, tehnica operatorie trebuie adaptată condițiilor locale *in vivo*, intraoperatorii și monitorizată de controlul clinic și terapeutic al ganglionilor limfatici regionali principali (subcarinali, peritraheali, periesofagieni, subaortici etc.) verificați histopatologic preoperator. O rezecție nu poate fi considerată aparent completă, decît numai în condițiile de verificare a radicalității; chirurgul trebuie să fie convins că din punct de vedere clinic a extirpat procesul în totalitate, că microscopic marginile rezecției sînt negative, că principalii ganglioni regionali au fost controlați histopatologic și nu sînt invadați, iar capsula ganglionilor evidați este intactă.

Peste 50% din cazurile considerate operabile nu pot să beneficieze însă de o rezecție cu caracter radical, deoarece peste 60% din bolnavi prezintă determinări secundare: invazii ganglionare sau metastaze la distanță.

Cele mai bune rezultate după rezecții chirurgicale la 3 și la 5 ani (toate stadiile la un loc) se obțin în carcinomul epidermoid (41% și 37%) urmat de cel cilindrocubic (adenocarcinom) (32% și 27%) și de carcinomul cu celule mari (31% și 27%) (92). În carcinomul nediferențiat (cu celule mici) supraviețuirea a fost de 3% la 3 ani și 0% la 5 ani. Prognostic nefavorabil asupra supraviețuirii l-au avut de asemenea invaziile ganglionare și volumul tumoral: 46% supraviețuire la 5 ani în cazurile fără invazii ganglionare, 30% la bolnavii cu ganglionii hilari invadați și numai 10% cînd ganglonii mediastinali sînt afectați. Și în această situație, supraviețuirea diferențiată după tipul histologic este în favoarea carcinomului epidermoid. Prognosticul cazurilor operate este foarte favorabil pentru stadiul Ia ($T_1 N_0 M_0$ și $T_2 N_0 M_0$) și Ib (T_0—$T_1 N_1 M_0$), micșorîndu-se evident în stadiul II, datorită valorii categoriei T ($T_2 N_2 M_0$).

Se poate deci aprecia că rezecția chirurgicală radicală poate avea un prognostic favorabil dacă: 1) neoplazia nu este un carcinom cu celule mici; 2) tumoarea are un diametru mai mic de 3 cm; 3) tumoarea primară este unică; 4) procesul este periferic, cu limitele extensiei la o distanță mai mare de 2 cm față de carină; 5) ganglionii hilari și mediastinali nu sînt invadați; 6) atelectaziile sau pneumonitele obstructive sînt limitate la un segment sau lob pulmonar; 7) procesul nu este însoțit de revărsări pleurale; 8) nu există o diseminare metastatică la distanță; 9) statusul imunofiziologic preoperator al bolnavului este bun; 10) nu au apărut complicații importante postoperatorii; 11) bolnavul și-a putut relua unele preocupări după 2 luni de la intervenția chirurgicală.

În general, înlăturarea tumorii trebuie considerată ca o „măsură parțială“ în cadrul unei terapii complexe a bolii canceroase și de aceea ea poate fi completată cu radioterapie sau chimioterapie, ultima cu scopul de a lichida eventuale micrometastaze nesimptomatice.

Bazele și indicațiile radioterapiei. Utilizarea radiațiilor ionizante în tratamentul cancerului bronhopulmonar, cu intenții curative sau paleative, ca metodă unică de tratament, sau asociată cu alte procedee, este, ca și actul operator, condiționată de caracteristicile biologice proprii tipului celular tumoral, de stadiul de extensie al procesului și statusul imunofiziologic al bolnavului.

Radioterapia, fiind un tratament loco-regional, este îndeosebi indicată în cazurile cu boala limitată la un hemitorace, reușind adesea să îmbunătățească calitatea vieții și uneori să crească supraviețuirea. Ea poate controla procesul local, dar nu poate influența evoluția procesului diseminat (79).

Iradierea nu se poate substitui actului chirurgical, dar este metoda de utilizat ori de cîte ori acesta nu poate să fie realizat din cauza contraindicațiilor biofiziologice sau a extensiei procesului. De multe ori radioterapia este o secvență terapeutică în cadrul unui tratament complex, cel mai adesea radio-chirurgical (134).

Răspunsul tumorilor bronhopulmonare la acțiunea impactului radiant este diferențiat, în raport cu tipul histologic. Carcinomul cu celule mici se dovedește a fi cel mai radiosensibil, urmat în ordine de carcinomul cu celule mari, carcinomul epidermoid și cel cilindrocubic (adenocarcinom). Răspunsul este însă în funcție și de calitatea radiației și de doză. În general, cu doze de 50—60 Gy, în tumorile bronhopulmonare care nu sînt cu celule mici, rezultatele favorabile sînt în jur de 70%, iar la aproximativ 20—30% din cazuri se constată regresiuni complete (Komaki), Eisert, Perez, citați de Green (63). La 66 Gy, Phillips obține dispariția tumorii în 63% din cazuri.

Doza optimă este de fapt o noțiune individuală exprimată printr-un raport între eficacitatea asupra tumorii și toleranța țesuturilor normale peritumorale, fenomen dependent de forma histologică, volumul și sediul tumorii, patul tumoral, volumul iradiat și tipul de iradiere, precum și de statusul biofuncțional al organismului gazdă. Cu un tratament bine condus și cu avantajele radioterapiei cu energii înalte, sterilizarea ganglionilor mediastinali și a leziunii primare este posibilă, după datele Spitalului Universității din Maryland, în 60% și respectiv 35%. Radiocurabilitatea la nivelul ganglionilor supraclaviculari este însă mai mică în comparație cu ganglionii mediastinali.

Indicațiile și contraindicațiile radioterapiei cu intenții curative sînt rezumate în următoarele puncte (108):

Indicații: carcinoamele, în afara celor cu celule mici, rezecabile, dar neoperabile datorită unor boli coexistente sau a refuzului bolnavilor;

— carcinoamele, în afara celor cu celule mici, limitate, dar nerezecabile, cu sau fără invazie ganglionară hilară sau/și mediastinală homolaterală;

— recidivele postoperatorii limitate la hemitoracele operat;

— carcinomul cu celule mici, limitat (tratat asociat cu chimioterapie).

Contraindicații: metastazele la distanță (inclusiv hilul și plămînul controlateral);

— revărsatele pleurale maligne;

— statusul general alterat — tip III din scala lui Karnofsky (incapabil de autoîngrijire — necesită îngrijire spitalizată — boală cu evoluție posibil rapidă);

— diminuarea severă a funcției pulmonare;

— infecția pulmonară severă.

În funcție de experiența dobîndită și de particularitățile cazului, radioterapia se poate efectua sub forma radioterapiei continuu, doza totală de 50—60 Gy fiind administrată în doze zilnice de 1,8—2,0 Gy, 5 ședințe pe săptămînă, total 5—7 săptămîni sau prin tehnica iradierii „întrerupte“ (Split course therapy), metodă care întrerupe în mod deliberat iradierea la jumătatea dozei totale, fiind apoi reluată și completată după o pauză de 2—3 săptămîni. Tehnica constă în administrarea de 3—4 Gy/zi, timp de 10 zile, sau respectiv 5 zile, urmată de o pauză de 2—3 săptămîni, cu completarea celei de a 2-a părți a iradierii, dacă elementele clinice și biohematologice o permit. Deși teoretic „radioterapia întreruptă“ prezintă unele avantaje, — bună tolerabilitate, netoxicitate, îmbunătățirea oxigenării tumorii în pauză, posibilitatea testării eficacității iradierii etc. — supraviețuirea obținută nu este influențată, rămînînd la nivelul celei obținute prin metoda clasică de iradiere.

Mai rar poate fi utilizată și radioterapia în mișcare.

În cadrul asocierii radio-chirurgicale, radioterapia poate fi secvențial pre- sau postoperatorie. *Radioterapia preoperatorie*, susținută, în special, de școala anglo-saxonă, se bazează pe următoarele constatări: crește procentul de rezecabilitate, poate steriliza ganglionii nerezecabili, controlează extensia subclinică a procesului tumoral în afara limitelor rezecției, reduce numărul celulelor în timpul manevrelor chirurgicale etc. (79, 111).

În funcție de scopul urmărit, există două posibilități de aplicare: radioterapia cu doze mici (20—30 Gy), de devitalizare și micșorare a potențialului proliferativ și de grefare a celulelor tumorale și radioterapia cu doze mari (40—50 Gy) care vizează reconvertirea chirurgicală a tumorii. Momentul optim al intervenției chirurgicale este la 12—20 de zile în prima situație și de 6—8 săptămîni în cea de a doua modalitate de iradiere. Iradierea preoperatorie nu este o metodă de rutină, dar poate deveni utilă în unele circumstanțe clinice, ca de exemplu în tumorile periferice operabile sau rezecabile, tumorile vîrfului pulmonar (Pancoast-Tobias) (111).

Radioterapia postoperatorie își găsește justificarea în faptul că:

— la bolnavii operați fără metastaze ganglionare regionale, recidivele mediastinale sau hilare se întîlnesc într-o proporție de 52%;

— la bolnavii operați cu metastaze în ganglionii regionali, recidivele în hil sau mediastin apar la 81% din cazuri;

— aproximativ jumătate din bolnavii rezecați au metastaze ganglionare;

— frecvența invaziei ganglionare este diferită după tipul histologic: 40% în carcinomul epidermoid, 50% în adenocarcinom, 70% în carcinomul cu celule mari (Vincent);

— bolnavii cu invazia ganglionilor regionali fac invariabil metastaze la distanță;

— după rezecție, la 2/3 din cazuri apar metastaze extratoracice (Matthews).

În condițiile în care radioterapia postoperatorie este riguros indicată și bine condusă, ea poate fi considerată ca un tratament de radicalizare a actului chirurgical (134), deoarece are capacitatea de a steriliza o tumoare reziduală și ganglionii invadați neextirpați sau neextirpabili (ex. ganglionii supraclaviculari) și de a controla atît celulele neoplazice, din cîmpul operator, cît și eventual procesul infraclinic de la nivelul secțiunilor operatorii. După circumstanțe, iradierea postoperatorie poate fi aplicată „de principiu", pentru consolidarea rezultatului chirurgical prin administrarea la 4—5 săptămîni de la operație a unei doze totale de 50 Gy, „de necesitate" după intervențiile paleative și „de completare" a radioterapiei preoperatorii.

Spre deosebire de Kirsch, Green recomandă radioterapia postoperatorie la toți bolnavii operați cu metastaze ganglionare, indiferent de tipul histologic, folosind ca argument supraviețuirea la 5 ani (63).

Tipul histologic	Intervenție chirurgicală supraviețuire %	Intervenție chirurgicală + radioterapie supraviețuire %
Epidermoid	6	21
Adenocarcinom	0	62
Nediferențiat	0	32

Deoarece radioterapia nu este lipsită de posibile complicații (pneumonite, fibroze pulmonare, reacții exsudative, esofagite, mielite etc.), în raport cu doza și volumul iradiat, planul și regimul de iradiere trebuie individualizate și corelate cu starea generală, funcția cardiacă și capacitatea respiratorie. În aceste condiții, în volumul de iradiere pe cît este posibil nu va fi cuprinsă mai mult de jumătate din suprafața cordului, iar doza totală la acest nivel nu va depăși 45 Gy, măduva spinării va fi protejată prin blocuri de plumb, doza maximă admisă fiind de 40 Gy, administrată în patru săptămîni.

Volumul de iradiere trebuie corespunzător stabilit, pentru a cuprinde hilul homolateral, mediastinul în întregime și ganglionii supraclaviculari de aceeași parte după lobectomii și mediastinul și ganglionii supraclaviculari homo- sau bilaterali (în adenocarcinoame, carcinoamele slab diferențiate, carcinoamele centrale cu celule mari și în toate situațiile cu invazie mediastinală, după pneumonectomie).

Radioterapia paleativă este o metodă eficientă pentru ameliorarea calității supraviețuirii, prin reducerea sau chiar dispariția unor simptome sau sindroame determinate de tumoare, adenopatie sau metastază. Folosind doze totale relativ mici, 20—40 Gy, în 1—4 săptămîni, se obțin rezultate bune în cazurile cu hemoptizii cronice în 95%, cu sindrom neurologic, în metastazele cerebrale în 83% cu sindrom de compresiune mediastinală în 75%, cu dureri în 72%, tuse în 58% (79).

Un test util în aprecierea indicației radioterapiei, ca și în desfășurarea acestui tratament este statusul imunologic. Supresia limfocitelor T poate fi corectată prin radioterapie sau din contră accentuată. Nivelul limfocitelor timo-dependente sub 500/mm^3 poate contraindica începerea tratamentului sau determina întreruperea radioterapiei fiind o indicație de asociere a unei terapii imunostimulative.

Chimioterapia. Datorită numărului mare de cazuri inițial diseminate (M_1) și a frecvenței recidivelor și metastazelor după tratamentele locoregionale, chimioterapia citostatică este teoretic indicată după Cutler (cit. 109) la aproximativ 80—90% din bolnavii cu cancer bronhopulmonar; la 50% din bolnavii cu metastaze la distanță și la 40% din cei cu evoluții după intervenții chirurgicale sau radioterapie.

Prin posibilitățile sale de control asupra volumului tumoral, de influențare a ritmului evolutiv, de ameliorare a simptomatologiei și disconfortului bolnavului, de îmbunătățire a statusului general și de prelungire a supraviețuirii, chimioterapia citostatică sistemică este metoda terapeutică de elecție în cazurile avansate de tumori bronhopulmonare inoperabile și nejustițiabile nici de radioterapie.

Rezultatele sînt proporțional mai bune, cu cît volumul tumorii este mai mic și tipul celular este mai slab diferențiat. Cea mai sensibilă tumoare la acțiunea citostaticelor, se dovedește a fi carcinomul cu celule mici. Este singurul tip de tumoare la care indicația terapeutică majoră, indiferent de gradul de extensie, este chimioterapia. Justificarea indicației este determinată de însăși caracterele biologice particulare ale acestei tumori: ritm rapid de dublare a volumului, tumoare bine vascularizată (rar cu zone necrotice), cu o proporție mare de celule în ciclu mitotic, evoluție agresivă loco-regională, potențial diseminat și recidivant, diseminare predominant hematogenă (peste 80% din cazurile aparent lo-

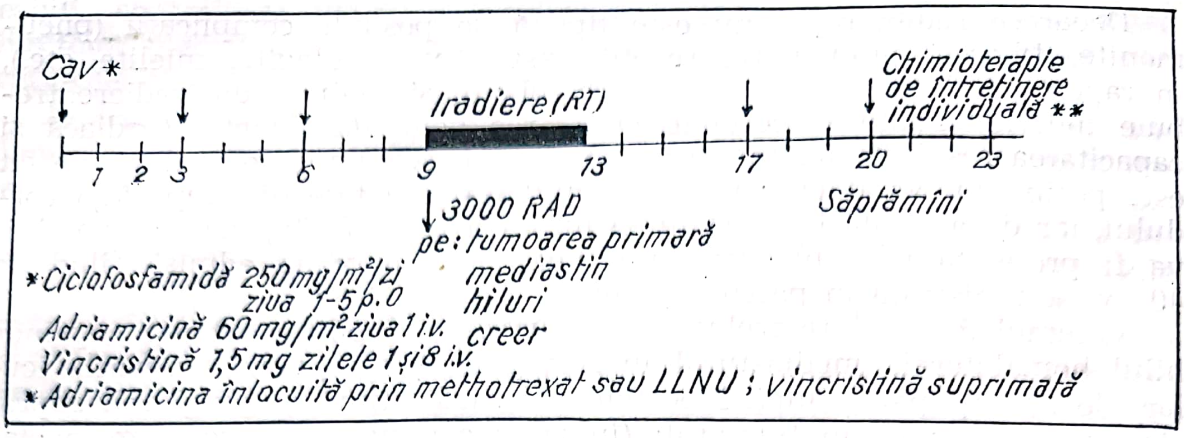

Cav *
Iradiere (RT)
Chimioterapie de întreținere individuală **
1
2
3
6
9
13
17
20
23
Săptămîni
3000 RAD
pe: tumoarea primară
mediastin
hiluri
creer
* Ciclofosfamidă 250 mg/m²/zi ziua 1-5 p.o
Adriamicină 60 mg/m² ziua 1 i.v.
Vincristină 1,5 mg zilele 1 și 8 i.v.
** Adriamicina înlocuită prin methotrexat sau LLNU ; vincristină suprimată

Fig. 22.34. — Schemă de chimioterapie + radioterapie în carcinomul bronșic cu celule mici inoperabil.

calizate au diseminări la distanță în momentul diagnosticului). Celelalte tipuri histologice răspund mai slab și diferențiat la acțiunea medicamentelor citostatice. Deosebirea de răspuns la chimioterapie între carcinomul cu celule mici și restul cancerelor bronhopulmonare este semnificativă: 30—40% față de 10—20%.

Cele mai active droguri, ca medicament unic, s-au dovedit a fi: Mecloretamină, cu 39% răspunsuri favorabile; Vincristina, 38%; Epipodofilotoxina, 35% și Ciclofosfamida 32%. Rezultatele sînt însă mult mai bune prin asocierea medicamentelor. Astfel, prin diferite asocieri se pot obține rezultate favorabile cu mult peste nivelul dublu al monochimioterapiei. Spre exemplu, prin combinarea Adriamicinei cu Ciclofosfamida, DTIC, Hidroxiureea, Methotrexat și Vincristină, ca și prin asocierea Ciclofosfamidei, Methotrexatului și CCNU în doze mari sau prin simpla îmbinare de Ciclofosfamidă+Methotrexat, rezultatele favorabile sînt în proporție de 92—91% (109). Răspunsuri bune, în jur de 81—83%, se obțin de asemenea, prin Ciclofosfamidă+Methotrexat+CCNU+Vincristin, sau prin Adriamicină+Ciclofosfamidă+CCNU+Procarbazină+Hidroxiuree+Methotrexat+Vincristin. Alte scheme, mai simple, sînt tot atît de utile, ca de exemplu: Adriamicină+Ciclofosfamidă+DTIC sau Ciclofosfamidă+Methotrexat+CCNU.

În formele limitate („limited disease“) rezultatele sînt mai bune (durată medie de supraviețuire=22 luni) decît în formele extinse cu metastaze („extensive disease“), în care media supraviețuirii este 10 luni.

Unele polichimioterapii citostatice se pot asocia, de obicei secvențial, cu radioterapia cu rezultate de asemenea bune. Un exemplu în acest sens este Ciclofosfamida+Adriamicina+Vincristin+Methotrexat, urmată de radioterapie locală pe vestigiile tumorale (fig. 22.34).

La baza tuturor asocierilor terapeutice, după cum se observă, se află Ciclofosfamida.

Apariția metastazelor cerebrale este considerată ca o ineficiență a chimioterapiei. Din aceste motive, în multe asocieri este indicat CCNU sau Metil-CCNU sau se apelează la radioterapia encefalului cu o doză totală în jur de 20 Gy. În funcție de stadiul bolii, statusul funcțional și dozarea tratamentului, supraviețuirea medie poate crește la 6—13 luni față de 2 luni, media înregistrată la bolnavii netratați. În general, la 3 din 10 cazuri, regresiunea este completă.

Evaluarea răspunsului la chimioterapie, este, în general, codificată, prin următoarele definiții:

— răspuns favorabil, complet=dispariția completă a procesului tumoral;

— răspuns favorabil, parțial=micșorarea diametrelor tumorii mai mult de 50% pentru tumorile măsurabile și reduceri peste 75% în aprecierea proceselor nemăsurabile;

— staționar=micșorarea sau creșterea diametrelor tumorii pînă la 50%;

— progresie=mărirea diametrelor tumorii cu 50% sau mai mult, sau, apariția unor noi focare.

Tratamentele se individualizează și se adaptează pe parcurs, după toleranța și evoluția observată în timpul tratamentului. Alegerea medicamentului, combinarea sa cu alte citostatice, ca și manipularea acestora, țin de experiența oncologului chimioterapeut, care apreciază permanent „microanalitic" raportul efect/toxicitate, știind că subdozările, ca și supradozările, sînt tot atît de nefaste pentru bolnavi.

În carcinomul epidermoid, după datele lui Selawry (108), cele mai favorabile rezultate prin monochimioterapie, se obțin cu Methotrexat la 25% din bolnavi, Dibromodulcitol la 23%, Ciclofosfamidă la 22% și Mecloretamină la 21%. Se mai utilizează Adriamicină, 5-Fluorouracil, CCNU sau Metil-CCNU, Vinblastină, Bleomicină, Procarbazină etc. Din combinațiile polichimioterapice, puține scheme sînt însă superioare monochimioterapiei. Dintre acestea, amintim asocierea 5-Fluorouracil+Procarbazină cu răspuns favorabil la 55% din pacienți, Bleomicină+Adriamicină+CCNU+Vinblastină+Mecloretamină, cu 42%, rezultate favorabile, ca și combinarea de Methotrexat+Adriamicină+Ciclofosfamidă+CCNU sau Ciclofosfamidă+Vincristină+Metil-CCNU+Bleomicină; ambele cu 40% modificări favorabile. Se observă că și în acest tip histologic, ca și în carcinomul cu celule mici, unul din cele mai utilizate citostatice, este Ciclofosfamida, dar rezultatele imediate nu sînt tot atît de spectaculoase.

În cancerul cilindrocubic (adenocarcinom), monochimioterapia cea mai activă este realizată prin Mecloretamină, cu o rată de răspuns favorabil de 28%, Mitomicină C cu 27%, Methotrexat cu o rată de 24%. Se mai utilizează Ciclofosfamida, 5-Fluorouracilul, Vincristina, Procarbazin etc. La acești bolnavi, chimioterapia este în general limitată. Sînt preferate schemele de polichimioterapie mai puțin toxice, ca: Ciclofosfamidă+Methotrexat cu rezultate favorabile în 63% din cazuri; Ciclofosfamidă+Methotrexat-Procarbazină+Vincristină cu 71% rezultate favorabile; 5-Fluorouracil+Procarbazină cu 83% îmbunătățiri obiective.

Carcinomul macrocelular beneficiază, în general, de Procarbazină, care poate da răspunsuri favorabile la 35% din bolnavi; de Mecloretamină cu 26% beneficii, Metil-CCNU și Ciclofosfamidă cu influențarea procesului în 20% din cazuri. Asocierea Methotrexatului cu Ciclofosfamidă mărește rata rezultatelor favorabile la 71%, iar combinarea Adriamicinei cu alte citostatice, este de asemenea indicată.

În afara acestor posibilități ale chimioterapiei citostatice, sistemice, s-a mai încercat administrarea locoregională a medicamentelor pe cale intraarterială, prin cateterismul arterei bronșice. Rezultatele au infirmat însă valoarea metodei. O altă tehnică, teoretic acceptabilă este tratamentul topic, prin administrarea locală a unor substanțe cu acțiune citostatică, sub formă de aerosoli, în cancerele cu evoluție de-a lungul mucoasei bronșice. S-au făcut încercări cu aerosoli de Tantal, particule cu diametrul sub 8 microni. Rămîne de văzut dacă metoda va deveni sau nu de utilitate practică.

Uneori, în cazuri particulare, chimioterapia citostatică poate fi asociată tratamentului regional realizat prin intervenții chirurgicale sau radioterapiei. Asocierea de principiu a chimioterapiei cu actul chirurgical, motivată teoretic prin posibila eradicare a micrometastazelor, nu a dat satisfacții clinice. Într-o singură situație această asociere poate avea o indicație și anume cînd diagnosticul histologic de carcinom cu celule mici a fost stabilit pe piesa operatorie. Asocierea radiochimioterapică se dovedește utilă în carcinomul anaplazic cu celule mici cu sindrom de venă cavă superioară, ca și la bolnavii cu boală clinic locoregională, inoperabilă și a căror tumoare este un carcinom epidermoid sau cu celule mici. Chimioterapia poate mări radiosensibilitatea tumorii și de asemenea poate determina micșorarea volumului de iradiat.

Cel mai adesea însă, chimioterapia se asociază cu imunoterapia, metodă de interes major în toate stadiile carcinomului anaplazic cu celule mici și în stadiile avansate-diseminate ale celorlalte tipuri histologice.

Imunoterapia. Este cunoscut că în apariția, evoluția și prognosticul unui cancer bronhopulmonar, statusul imunologic al gazdei are un rol deosebit de important. Imunodeficiența se poate datora: a) unei imunosupresii induse de factori endogeni sau exogeni, în afara procesului tumoral; b) unei imunorepresii provocate și întreținute de însăși procesul neoplazic; c) unei imunodepresii secundare actelor terapeutice. Nivelul de imunocompetență sau incompetență poate fi astăzi stabilit printr-o serie de teste, dintre care cele mai utile sînt: stabilirea nivelului și raportului de celule T și B în sîngele periferic, reacția cutanată de hipersensibilitatea întîrziată la DNCB, tuberculină etc., aprecierea funcției limfocitelor prin testarea *in vitro* a transformării blastice, ca și determinarea factorilor serici imunosupresori (fracția alfa-2-macroglobulină etc.). Rezultatele acestor teste pot determina oportunitatea, ca și momentul unei eventuale imunoterapii, în general, active, nespecifice, prin administrarea unor substanțe care să stimuleze competența imunologică generală și răspunsul imun (68).

Imunodeficiența se asociază de obicei cu un stadiu de boală extinsă și de prognostic defavorabil. Pentru redresarea competenței imunologice în cancerul bronhopulmonar, au fost încercate mai multe modalități: a) imunoterapia locoregională efectuată prin administrarea de BCG intratumoral, preoperator sau intrapleural postoperator, în cazurile rezecabile. Tehnicile nu au dat însă rezultatele scontate; b) imunoterapia sistemică, prin administrarea intradermică, prin scarificări, subcutanat, *per os* etc., de BCG, Corynebacterium parvum sau Levamisol. Datele comunicate sînt însă neconcordante și neconcludente. Cele mai promițătoare rezultate par a fi obținute prin Levamisol, pre- și postoperator, în cazurile operabile cu masă tumorală mare. Eficiența Levamisolului pare a fi dependentă de doză.

Imunoterapia este indicată la toți bolnavii operați sau iradiați, realizîndu-se o imunoterapie nespecifică, profilactică, a recidivelor, precum și la toți bolnavii cu metastaze (68). În acest din urmă caz, imunoterapia precede chimioterapia sau se intercalează între curele de chimioterapie.

Nu există încă un consens general privind modalitatea de asociere concomitentă sau secvențială a imunoterapiei cu celelalte metode terapeutice, doza optimă și frecvența de administrare, timpul cît trebuie administrat și nici calea considerată cea mai eficientă. În toate modalitățile de aplicare a imunoterapiei nespecifice există posibilitatea unor efecte adverse. Din aceste motive, imunoterapia trebuie dirijată și controlată prin mijloace imunologice, efectele clinice putînd fi independente.

În stadiul actual, imunoterapia este considerată ca un tratament adjuvant și util în unele cazuri avansate, dar ea necesită în continuare studii experimentale și clinice.

BIBLIOGRAFIE

1. **Anastasatu C., Rădulescu Gh., Cioflec D., Negrea H.** — Cancerul bronșic primitiv și tuberculoza pulmonară, Ftiziologia (București), 1959, 6.
2. **Anastasatu C., Gologan I., Burnea D., Nițoiu C.** — De ce se pune tardiv diagnosticul de cancer bronhopulmonar? Viața med., 1969, **16**, 1, 21—28.
3. **Anastasatu C., Brăileanu A., Pop T.** — Scintigrafia în tumorile pulmonare, în: Scintigrafia pulmonară, Ed. medicală, 1970.
4. **Anastasatu C., Burnea D. și colab.** — Alterările perfuziei în cancerul pulmonar studiate prin metoda scintigrafică. Oncol. Radiol., 1971, 2, 99—106.
5. **Anastasatu C., Burnea D., Galbenu P., Vancov T.** — Study of the possible relationship between the histopatologic type of lung cancer and some environmental factors. În vol. Ecology of chronic nonspecific respiratory Diseases, Warszawa, 1972.
6. **Anastasatu C., Burnea D., Brăileanu A. și colab.** — Aspecte cantative ale modificărilor scintigrafice, radiologice și ventilometrice în cancerul bronhopulmonar, Consfătuirea: Cancer pulmonar, Balotești, 6. XII. 1974.
7. **Anastasatu C.** — Poluarea atmosferică și afecțiunile respiratorii, Pneumoftiziologie clinică, Ed. didactică și pedagogică, 1978, 44—62.
8. **Anastasatu C.** — Fumatul și rolul său în patologia pulmonară, Pneumoftiziologie clinică, Ed. pedagogică și didactică, București, 1978, 63—81.
9. **Anastasatu C., Zoi A., Eskenasy Al. și colab.** — Studiu sondaj asupra posibilităților de depistare a cancerului pulmonar prin triaj radiofotografic și examenul citologic al sputei, Probl. tuberc., 1979, XV, 7—19.
10. **Anastasatu C., Morgenstern H., Burnea D., Cristea M., Mangiulea C., Pruteanu Larisa** — Riscul de cancer pulmonar la bolnavii cu BPOC. Congresul Internațional de bronhopneumologie, București, iunie, 1980.
11. **Anastasatu C., Plopeanu D.** — Cancerul bronpulmonar ca problemă de sănătate publică, Pneumoftiziologia, 1980, 2, 65—76.
12. **Anastasatu C., Morgenstern H., Burnea D., Cristea M. și colab.** — Studiul timpului de dublare al cancerului pulmonar periferic și semnificația sa clinico-prognostică, Probl. de tuberc., 1981, vol. XVII.
13. **Anastasatu C., Morgenstern H., Burnea D., Cristea M.** — Ponderea și rolul noxelor profesionale în etiopatogenia și profilaxia cancerului bronhopulmonar, Conf. Buc., (s.t.).
14. **Auerbach O., Sarfinkel L., Parks V. R.** — Histologic types of carcinoma in relation to smoking habits year of diagnosis and sites of metastasis, Chest, 1975, 67, 382—387.
15. **Barcan Fl., Bărbuneanu P. și colab.** — Probleme de diagnostic radiologic în cancerul pulmonar excavat, Oncol. radiol., 1968, 4, 289—296.

23.

ATELECTAZIA PULMONARĂ

Definiție. Este un sindrom, de cauze multiple, determinat de un defect de ventilație a unui teritoriu pulmonar, cu păstrarea perfuziei și manifestat clinic prin semne de condensare pulmonară și radiologic prin opacități sistematizate. Poate fi congenital (se constată după naștere din cauza lipsei de expansiune a țesutului pulmonar) sau dobîndit (determinat de procese patologice acute sau cronice care induc tulburări de ventilație, prin mecanism reflex sau prin modificarea substanței tensioactive pulmonare).

Etiologie. Cauzele care determină dispariția conținutului aerian al alveolelor pot fi grupate în:

a) cauze care determină obstrucția bronșică (corpi străini, tumori bronșice, adenopatii, stenoze bronșice tuberculoase sau inflamatorii, bronholiți, hipersecreție bronhiolară, pneumopatii acute, anevrism aortic etc.);

b) cauze care determină hipoventilație de durată mai lungă (decubit dorsal prelungit, boli care se însoțesc de pareza musculaturii respiratorii, intervenții chirurgicale, toracotomie etc.);

c) cauze care determină compresiuni ale parenchimului (pneumotorax, pleurezie masivă, chisturi pulmonare etc.);

d) cauze reflexe (tumori craniene, intervenții chirurgicale, procese inflamatorii intraabdominale etc.);

d) cauze care determină distrugerea sau reducerea activității surfactantului (boala membranelor hialitel, ocluzia arterei pulmonare, inhalarea de gaze, administrarea de oxigen pur sau în concentrație foarte mare etc.).

Patogenie. Mecanismul patogenic al atelectaziei este complex și insuficient studiat. Factorul de bază este întreruperea comunicării între alveole și aerul atmosferic prin intervenția unuia din primele patru grupe de cauze, la care se adaugă și modificarea surfactantului care întreține starea patologică. Este probabil că există o relație între aceste două grupe de cauze, în unele cazuri modificarea surfactantului fiind cauza, iar în altele, consecința și condiția de întreținere a stării patologice.

La aceste două mecanisme se mai adaugă contracția reflexă a fibrelor musculare și elastice din pereții alveolari și bronhiole, reducerea tonusului muşchilor respiratorii, contracţia musculaturii plexiforme, hipoventilaţia alveolară cu acidoza consecutivă, hipertensiunea pulmonară etc. Se poate afirma că atelectazia este o reacţie reflexă a parenchimului pulmonar la diverse incitaţii, din care cea mai importantă este alterarea permeabilităţii bronşice.

Morfopatologie. Macroscopic zona atelectaziată apare redusă ca volum, roşie fără crepitaţii, cu docimazie pozitivă, de consistenţă fermă şi fără secreţii pe suprafaţa de secţiune. Aspectul microscopic este de pneumonie reticulată, hipertrofică, formată din alveole colabate, cu îngroşarea pereţilor interalveolari şi dilatarea capilarelor. Înainte de a ajunge în acest stadiu, procesul morfopatologic parcurge mai multe etape; iniţial apare vasodilataţia (alveole pline cu exsudat), urmată de îngroşarea septurilor interalveolare cu infiltrare limfoplasmocitară şi scleroză; epiteliul alveolar devine cubic, iar exsudatul intraalveolar se organizează.

Tablou clinic. Simptomele depind de masivitatea şi rapiditatea instalării atelectaziei. Atelectaziile mici sînt asimptomatice. Cele întinse pot determina dispnee, durere (expresie a participării pleurale), tuse şi cianoză.

Obiectiv, în cazurile în care examenul fizic nu este dominat de semnele bolii care a determinat atelectazia, caracteristice sînt: la inspecţie retracţia costală cu îngustarea spaţiilor intercostale (decelabile şi palpator), reducerea expansiunii respiratorii a zonei lezate, contractura sternocleidomastoidienilor (dacă atelectazia este mare); la palpare vibraţiile sînt accentuate (bronhie parţial obstruată) sau abolite (bronhie obstruată); la percuţie se constată matitate în zona atelectaziată, iar la auscultaţie abolirea murmurului vezicular.

Examenul radiologic evidenţiază o opacitate segmentară sau lobară, bine delimitată, cu aspirarea centrului şi micşorarea segmentului faţă de normal (semn distinctiv faţă de condensările alveolare segmentare). Se constată atracţia mediastinului a peretelui toracic (evidenţiată prin oblicitatea coastelor, micşorarea spaţiilor intercostale etc.) şi ascensiunea diafragmului. Segmentul atelectaziat prezintă o concavitate externă. Se poate observa semnul Holtzknecht+Jacobson. Bronhografic se poate constata oprirea bruscă a substanţei radioopace la nivelul zonei de obstrucţie. Tomografia poate preciza mai bine zona atelectaziată, dar mai ales eventuala cauză a atelectaziei.

Examenul cel mai important este bronhoscopia sau bronhofibroscopia care are atît rol diagnostic, cît şi terapeutic, putînd identifica cauza atelectaziei, iar uneori s-o înlăture.

Explorarea funcţională descoperă tulburări de ventilaţie şi de schimb gazos, parţial compensat de hiperventilaţia externă. Se constată o hipoxie necorectată de administrarea de oxigen întrucît există şi un şunt cu admisie de sînge neoxigenat prin perfuzarea unei zone neventilate (în atelectaziile recente); hipoxia dispare în atelectaziile vechi (prin suprimarea perfuziei în zona afectată).

Manometria pleurală arată o mare scădere a presiunii intrapleurale (creşte presiunea negativă).

Atelectaziile se pot sistematiza după mecanism de producere, localizare sau evoluţie. După mecanismul de producere cele mai frecvente sînt cele prin obstrucţie bronşică (neoplasm, corp străin etc.), hemoptizii (obstrucție prin cheaguri, cu inducerea de atelectazii fugace), hipoventilație (decubit prelungit care determină atelectazii reversibile situate de obicei la periferia plămînului), reflexe sau prin modificarea surfactantului.

Topografic, atelectaziile se pot împărți în funcție de lobul sau segmentul afectat. Mai deosebite sînt atelectaziile în bandă sau discoide care apar sub forma de benzi cu o lățime de 2—3 cm orizontale sau oblice situate, în special, în lobul inferior. Aceste atelectazii sînt de obicei la distanță de leziunea care le generează (pleurală, mediastinală, pericardică sau abdominală). O formă deosebită pe care am întîlnit-o este asocierea între o atelectazie și pleurezie (sindromul atelectazie-pleurezie pe care îl socotim patognomonic în neoplasmul pulmonar).

Din punct de vedere evolutiv, se cunosc atelectazii rapid reversibile și forme prelungite. Un aspect particular îl prezintă atelectazia recidivantă, produsă de obicei de adenopatii tuberculoase (la copii) sau de un neoplasm bronșic pediculat, la adulți.

Diagnosticul pozitiv al atelectaziei se bazează pe prezența circumstanțelor etiologice, pe acuzele subiective (durere, tuse și dispnee apărute brusc), iar obiectiv pe sindromul de condensare retractilă. Deseori se constată doar sindromul fizic și unul din simptome fără nici o cauză aparentă; alteori atelectazia este o descoperire radiologică întîmplătoare sau în cursul unei suferințe de altă natură. Diagnosticul de certitudine se face cu ajutorul examenului radiologic sau manometrie pleurală, iar cel etiologic prin examen fibrobronhoscopic.

Diagnosticul diferențial este ușor în formele tipice și relativ dificil în formele care însoțesc alte boli. Inițial trebuie eliminate condensările fără retracție (pneumonii, supurații pneumonice etc.), care prezintă semne generale (febră, tuse cu expectorație etc.) și un sindrom de condensare de tip alveolar (crepitante, subcrepitante), de asemenea trebuie înlăturat un sindrom pleural (lichidian sau fibros). Prezumpția diagnostică clinică va fi confirmată de explorarea radiologică. În pneumoniile condensante zona lezată apare radiologic de mărime normală sau mai mare, lipsește atracția mediastinului, retracția costală, iar opacitatea are o convexitate centrală, spre deosebire de atelectazie, care prezintă o concavitate la mijloc (aspirație). În pleurezii se constată deplasarea și nu atracția organelor mediastinale, iar în pahipleurită opacitatea este de obicei neomogenă.

Diagnosticul în cazurile de atelectazii discale, lamelare paramediastinale (fără expresie clinică) se face numai radiologic; ele trebuie diferențiate de pleureziile interlobare, diafragmatice sau paramediastinale. Poziția lordotică permite identificarea pleureziilor interlobare (apar evidente în p. Fleischner), iar decubitul dorsal sau ventral pe cele diafragmatice sau paramediastinale.

Un diagnostic diferențial dificil este cel dintre atelectazie și fibrozele retractile. Acestea din urmă prezintă o opacitate mai puțin uniformă, iar tomografia este edificatoare.

Profilaxia atelectaziilor se face prin combaterea cauzelor care le pot genera sau a bolilor pe care le însoțesc. În prima situație trebuie evitate condițiile care pot duce la inhalarea de corpi străini (ferirea copiilor de obiecte care pot fi inhalate, evitarea masticării rapide concomitent cu vorbitul etc.) și tratarea bolilor tuberculoză, bronholitiază, drenarea secrețiilor în bronhopneumopatiile acute sau cronice etc. Atelectaziile postoperatorii pot fi prevenite prin mobilizarea precoce, gimnastică respiratorie, educarea tusei etc. Cele prin hipoventilație, prin evitarea decubitului prelungit, educarea respirației și a tusei, gimnastică ușoară.

Tratamentul, în cazul în care atelectazia este o manifestare de însoțire a unei boli, constă în tratarea bolii în cauză.

În caz de obstrucție prin inhalarea unui corp străin se va încerca manevra Heimlich sau se va recurge la extragerea acestuia pe cale endobronșică pe bronhoscop. În atelectaziile ce apar la bronhopatii cronici, este folositoare bronhoaspirația secrețiilor.

Cu toate că oxigenul poate induce atelectazii, Donohue recomandă respirație cu IPPB la bronhopații cronici cu atelectazii.

24.

PARTICIPAREA APARATULUI RESPIRATOR ÎN CADRUL ALTOR BOLI

În afară de bolile pulmonare propriu-zise există o serie de boli cu caracter general care dau manifestări destul de frecvente la nivelul aparatului respirator. Între acestea se numără în primul rînd bolile de colagen, plămînul de șoc, diverse septicemii și boli infecțioase etc. Ele prezintă pentru pneumolog un interes deosebit deși nu trebuie desprinse din contextul general în care apar.

24.1. MANIFESTĂRI PULMONARE ÎN BOLILE DE COLAGEN

Bolile de colagen se pot însoți de leziuni pulmonare decelabile radiologic, histologic și clinic într-un număr variabil de cazuri.

Anormalitățile pleuro-pulmonare întîlnite în bolile de colagen sînt adesea încadrate, împreună cu fibroza interstițială difuză, pneumonia interstițială descuamativă și pneumonia interstițială limfoidă, sarcoidoza, granulomatoza Wegener, granulomul eozinofilic, sindromul Goodpasture, infiltratele pulmonare cu eozinofile, proteinoza alveolară pulmonară, sindroamele pulmonare prin inhalație sau produși de medicamente etc. în capitolul „Boli parenchimatoase neinfecțioase cronice pulmonare".

Simptomele și semnele tipice pulmonare întîlnite la asemenea bolnavi sînt relativ asemănătoare; majoritatea lor, în primele faze, nu prezintă simptome respiratorii, recunoașterea lor făcîndu-se doar ca urmare a „datelor" radiologice sau funcțional respiratorii. Atunci cînd apar simptomele, primele manifestări sînt dispneea, de obicei progresivă și tusea, obișnuit fără expectorație sau cu striuri de sînge; tusea apare intermitent, în quinte paroxistice. Simptomele generale: oboseala, pierderea în greutate, febra mică, durerile articulare apar mai devreme sau mai tîrziu, ca manifestare a bolii de bază, a suprainfecției sau în cadrul manifestărilor pleuro-pulmonare-pericardice.

Radiologic, se întîlnesc fie „densități" rotunde cu margini rău definite, confluente sau nu, reprezentînd modificări alveolare sau acinare, fie „densități" lineare, discrete, semn al tulburărilor interstițiale sau retiolare, fie, cel mai adesea, modificări mixte, alveolare și interstițiale. Obișnuit leziunile sînt bilaterale, se însoțesc relativ frecvent de adenopatie hilară bilaterală și, mai ales, de prezența leziunilor pleurale, uneori pneumotorax.

Mult mai caracteristic, atunci cînd apare, este „pulmonul în fagure de miere“, caracterizat prin noduli mici, multipli și spații goale (chistice), mai frecvent întîlnite în fazele finale din fibroza pulmonară. Leziunile modulare multiple difuze, însoțite sau nu de cavități și supraridicarea diafragmului din cauza leziunilor respective exprimă progresarea bolii spre stadiile finale.

Datele histopatologice surprind fie leziuni la nivelul alveolelor, cu localizare mai ales la nivelul peretelui alveolar, caracterizate prin exsudate în spațiile intraalveolare (Scadding), fie leziuni interstițiale proliferative, fie leziuni granulomatoase ori limfofoliculare cu formare de noduli (cu limfocite mici); leziunile pot dispare în timp sau conduc la fibroză pulmonară extinsă. Anatomohistologic, leziunile se întind de la interstițiul intraalveolar prin interstițiul interlobular la spațiul perivascular; spațiul intraalveolar, delimitat de epiteliul alveolar și membrana bazală a capilarelor este mic și nu poate fi recunoscut la microscopul obișnuit. În unele sindroame, domină leziunile din spațiile perivasculare; mai obișnuit însă sînt prezente leziuni mixte, alveolare (acinare) și interstițiale (Gastmann C.).

Principalele boli de colagen vor fi prezentate în ordinea frecvenței cu care ele se însoțesc de modificări pleuropulmonare.

Artrita reumatoidă. În 1948, Ellman și Ball au descris primii, alterările pleuropulmonare la trei bolnavi cu poliartrită reumatoidă și au creeat noțiunea de „pulmon reumatoid“; deși atingerile pulmonare nu sînt rare, mult mai frecvent se întîlnesc leziunile pleurale. Mecanismele incriminate în producerea „plămînului reumatoid“ sînt pe de o parte vascularite, iar pe de alta fibroza interstițială difuză.

Clinic, radiologic, funcțional respirator și histopatologic se descriu următoarele „anomalii“:

— Pleurezie
— Noduli reumatoizi în pleură și parenchimul pulmonar
— Fibroză pulmonară interstițială difuză
— Sindromul Caplan-Colinet și
— Leziuni bronhopulmonare în sindromul Sjögren, adăugîndu-se apoi boala laringelui.

Pleurezia poate apare în orice stadiu de boală, uneori precedînd chiar artrita reumatoidă; leziunile pleurale prezintă o mare similitudine cu cele din sinovita reumatoidă și sînt mai frecvente în artrita reumatoidă avansată. A fost menționată existența unei relații între titrul înalt de anticorpi din A.R. și leziunile pulmonare (13). Clinic, pe 516 subiecți (10) 7,9% bărbați și 1,6% femei prezentau semne de pleurezie și pînă la 28% aveau (sau avuseseră) durere pleurală, iar radiologic circa 30% din bolnavii cu A.R. stadiul III și IV aveau semne prezente sau anamnestice de pleurezie. Weg întîlnește la circa 5% din bolnavii cu A.R., exsudat pleural cu cantitate mare de proteine și lipide și glucoză mult scăzută, sub 25 mg% cu complementul (C_4 și C_3) scăzute semnificativ și cu un sediment conținînd mai frecvent limfocite (majoritatea limfocite T), dar şi polimorfonucleare, uneori eozinofile, sau celule alungite, gigante, rotunde sau ovale, uneori şi multinucleate. În lichidul pleural au fost puse în evidenţă ragocite şi factor antinuclear. „Revărsatul“ pleural durează 2—3 luni. Clinic, puţini bolnavi se plîng de dureri pleurale; dacă este asociată pericardita (poliserozită), simptomele sînt mai zgomotoase. Rareori manifestarea pleurală se însoţeşte de febră, durere pleurală şi precordială, tuse. Evoluţia clinică şi radiologică au prognostic relativ bun, cu rezoluţie spontană în pînă la 3 luni; s-au semnalat totuşi (pe unele statistici pînă la 15% din cazuri) emfizeme pulmonare şi/sau pneumotorace.

Biopsia pulmonară poate evidenţia rareori noduli reumatoizi.

Diagnosticul diferenţial este cel mai adesea dificil; este necesar să se elimine leziunile specifice tuberculoase, apărute după corticoterapia prelungită sau suprainfecţiile, frecvent întîlnite în cursul terapiei cu imunosupresive. Obişnuit, leziunea pleurală nu necesită alt tratament, în afară de cel aplicat pentru A.R.

Leziunile parenchimatoase pulmonare sînt relativ frecvenţi. Nodulii reumatoizi intraparenchimatoşi sau subpleurali se prezintă histologic, ca şi nodozităţile subcutanate (10), fiind asemănători cu cei din miocard, cei oculari etc. Au un diametru de 1—3 mm, pot fi infectaţi secundar, pot conflua. Nodulii pot să ducă la apariţia de microcaverne prin necroze intranodulare („noduli necrobiotici“).

Sindromul Caplan-Colinet descris în 1953 constă în asociaţia unei A.R. evolutive severe cu o pneumoconioză mai particulară, cu noduli pulmonari bilaterali, de 0,5—5 cm, denşi, deseori confluenţi, evoluînd spre fibroză, calcificare, sau putînd chiar dispare. Leziunea caracteristică este o pneumonită fibrozantă cu focare necrobiotice. La unii bolnavi a fost pus în evidenţă un titru mare de factor antigamaglobulinic (f. reumatoid). Diagnosticul diferenţial este dificil, aspectele variind de la infiltrate mici bacteriene sau micobacteriene, pînă la silicotuberculoză şi tumori pulmonare; puncţia pulmonară, deseori asociată cu puncţia pleurală (frecvente pleurezii în ambele manifestări) la aceşti bolnavi este quasi-obligatorie pentru elucidarea diagnosticului.

Fibroza pulmonară interstiţială difuză se însoţeşte în stadii mai avansate de simptome şi semne clinice, de semne radiologice şi funcţionale respiratorii. Evoluţia se face în timp lung; dispneea progresivă, tusea (cu striuri sanguine), limitarea respiraţiei apare tîrziu, ca şi „degete de tambur de tobă“. Incidenţa fibrozei pulmonare este de 1—2%, rareori mai mare. Radiologic se observă o tramă difuză în reţea fină interstiţială, cu nodozităţi sau opacităţi cu contur neregulat, sau în cazuri avansate leziuni tip „fagure de miere“; ultimele prezintă frecvent simptome şi semne clinice.

Histopatologic este descrisă dezvoltarea ţesutului interstiţial, proliferarea de fibroblaşti, infiltrate de limfocite şi monocite, fibroza peretelui alveolar.

Studiile funcţionale respiratorii (13) au pus în evidenţă tulburări de difuziune (întîlnite la peste 1/3 din bolnavi), scăderea capacităţii pulmonare totale şi a capacităţii vitale. Este mai greu de explicat sindromul obstructiv pulmonar, deoarece nu corelează nici cu capacitatea de difuziune, nici cu titrul factorului reumatoid (9).

Fibroza pulmonară interstițială difuză se agravează odată cu vîrsta bolii, pare să fie influențată de tratamentul cu ciclofosfamidă sau D-penicilamină, dar nu și de corticosteroizi.

Sindromul Sjögren poate fi însoțit de pleurezie (ca și de pericardită), de asemenea și de atelectazie și fibroză interstițială difuză în stadiul mai tardiv, de noduli pulmonari, bronșită uscată. Au mai fost semnalate infecții pulmonare recurente, pneumonie interstițială limfocitară, pseudolimfoame (Hurd).

Încercările terapeutice recente (8, 14) și din poliartrita reumatoidă, forma severă (netratabilă) prin iradiere limfoidă totală cu 2 000—3 000 rad., justificate de faptul că boala afectează mai multe sisteme și organe, nu numai articulațiile, ar putea influența favorabil și modificările pulmonare apărute în cursul ei.

Scleroza sistemică progresivă (sclerodermia) se însoțește de manifestări pleuro-pulmonare într-un procent mare (pînă la 90% din examenele necroptice) (15). Afectarea bronhiolelor este frecventă (Guttadauria citat de Duțu și Boloșoiu, producînd sindromul obstructiv, deși funcțional respirator întîlnim în principal un sindrom restrictiv, caracterizat prin scăderea volumelor pulmonare, a capacității de difuziune și presiunii parțiale a oxigenului. Volumul rezidual este mult crescut în sclerodermia cu afectare pulmonară. Complianța peretelui toracic este însă normală. Au mai fost semnalate creșterea rezistenței vasculare pulmonare și asocierea cu modificări ale motilității esofagiene.

Simptomele și semnele clinice sînt frecvente, dar apar tîrziu; dispneea și tusea cu expectorație mucoasă sînt semnalate deseori, ajungîndu-se pînă la insuficiență respiratorie și cord pulmonar. Raluri umede se percep în principal spre baza pulmonilor, ca și semne fizice din partea leziunii pulmonare.

Radiologic se întîlnesc leziuni de tip fibroză interstițială difuză în 1/3 din cazuri, uneori severă, alteori cu imagine „în fagure de miere“; leziunile de fibroză interstițială pot fi generalizate, dar mai frecvent cuprind lobii inferiori, asociate fiind și cu leziuni pleurale.

Mulți autori (2, 13, 15) semnalează creșterea incidenței carcinomului alveolar în sclerodermie, dar nu există un acord general în această problemă. Forma alveolară de cancer pulmonar, se crede, se dezvoltă pe fibroza interstițială difuză din sclerodermie.

Poliarterita nodoasă, vasculită sistemică a mediei arterelor mari în principal și a țesuturilor din jur, afectează pulmonul; manifestările clinice sînt multiple, între ele distingem și dispneea în circa 1/3 din cazuri (1). Sînt descrise cazuri de astm bronșic, rezistente la tratamentul obișnuit, cu stare de rău astmatic, „la subiecți tineri“. Dispneea se însoțește de tuse, cu expectorație mucoasă cu striuri sanguine; violența atacurilor, răspunsul nesatisfăcător la tratament, eozinofilia mare (3—70%) și slăbiciunea generală trebuie să sugereze diagnosticul poliarterită nodoasă, forma pulmonară.

Radiologic, sînt descrise infiltrate pulmonare, deseori pasagere, opacități nodulare confluente, aspecte de infarcte pulmonare; asocierea cu leziunile cutanate, hipertensiunea arterială și insuficiența renală, nevrita periferică sau durerea abdominală conduc spre diagnostic; acesta însă nu poate fi confirmat decît prin examen biopsic, dintr-o leziune extrapulmonară.

Evoluția este totdeauna progresivă, corticosteroizii au numai efect temporar, iar medicația imunosupresivă nu a dat rezultate convingătoare.

Au fost descrise și cazuri de pneumonie în cazul poliarteritei nodoase, adesea cu numeroase eozinofile în spută. De asemenea, au fost menționate și bronșite cronice în cadrul aceluiași sindrom.

Funcția respiratorie prezintă tulburări de tip restrictiv, dar mai frecvent de tip obstructiv.

Lupusul eritematos diseminat, asociat cu leziuni pleuropulmonare, este semnalat într-o proporție de peste 50% din cazuri. Manifestări mai frecvente sînt pleuritele cu repetiție, pleurezia (obișnuit bilaterală), pleuropericardita. Exsudatul pleural este bogat în proteine (peste 30 g‰), dar glucoza este normală. Sedimentul este bogat în limfocite, ceea ce face diagnosticul dificil, chiar și în cazurile la care se asociază eozinofilia tisulară. Evidențierea celulelor LF în lichidul pleural și a corpilor hematoxilinici în pleură (puncția biopsie pulmonară), permit diagnosticul pozitiv. Durerii pleurale și/sau semnelor fizice de exsudat pleural bilateral, li se adaugă febra, datorită bolii însăși sau suprainfecției consecutive medicației imunosupresive.

Pe lîngă afectarea pleurală au fost descrise și diverse leziuni pulmonare: pneumonie prin LES ori prin infecție secundară ce poate evolua și spre abces pulmonar și boală interstițială pulmonară sau atelectazia alveolară.

Afectarea pulmonară în LES se manifestă clinic prin dispnee (obișnuit la efort) și tuse cu expectorație mucoasă; sindromul acut pulmonar apare ca o pneumonie recurentă, semnele fizice fiind însă mai extinse (raluri crepitante), decît modificarea radiologică. Sindroamele subacute sau cronice sînt diagnosticate mai ales radiologic prin infiltrate difuze bazale bilaterale, atelectazii și/sau într-un număr mai mic de cazuri fibroză pulmonară difuză.

Explorările funcționale respiratorii evidențiază un sindrom restrictiv aproape pur, caracterizat prin scăderea volumelor pulmonare, scăderea capacității de difuziune pulmonară și reducerea moderată a presiunii parțiale a oxigenului (15).

Afectarea pleuro-pulmonară în LES pretează deseori la confuzii de diagnostic, mai des cu tuberculoza pulmonară și neoplasmul pulmonar (mai ales în prezența de hemoptizii fără nici o cauză evidentă) și mai rar cu modificări pulmonare ce pot apare în cursul LES, produse de uremie, insuficiență cardiacă, sindromul nefrotic etc.

Dermatomiozita se poate însoți de pneumonie de aspirație, fie din cauza dificultății de înghițire, fie din cauza hipoventilației prin slăbiciunea musculară.

BIBLIOGRAFIE

Crofton J., Douglas A. — Respiratory diseases, Second Edition, 1975, Blackwell Scientific publications, Oxford, London, Edinburg. Malborn.

Duțu Al., Boloșoiu H. D. — Reumatologie clinică, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1978.

Eisenberg H. — Diffuse interstitial lung diseases in sistemic lupus erithematous, Ann. Intern. Med., 1973, 79, 73.

Ellman P., Ball R. E. — Rheumatoid disease with joint and pulmonary manifestations. Brit. Med. J., 1948, 2, 816.

Fassbender H. G. — Histopatological changes in reumatoid arthritis and their genesis from the point of view of the pathologist, pag. 7. Reumatoid artritis collagenia geigy, Ed. W. Müller, H. G. Harwerth, K. Fehr, Academic Press, 1971, London, New York.

Gartmann J., — Etiologie des maladies pulmonaires interstitielles. Méd. Hyg., 1977, 35, 1 526.

Huang C. T., Henigar G. R., Lyons H. L. — Pulmonary dysfunction in systemic lupus erythematous N. Engl. J. Med., 1965, 272, 288.

Hurd E. R. — Manifestations respiratoires de la polyarthrite rhumatoide, Spectrum, 1982, 25, 1, 5.

Kotzin B. L., Strober S. and coll. — Treatment of intractable rheumatoid arthritis with total lymphoid irradiation. N. Engl. J. Med., 1981, 305, 17, 969.

Siegmeth W., Eberl R. — À propos de la pathogenèse des manifestations viscérales dans la polyarthrite rhumatoide, p. 54. Documenta Geigy 1976 Basel (Switzerland).

Scadding J. G., — Diffuse pulmonary alveolar fibrosis. Thorax. 1974, 29, 271.

Şuțeanu Șt., Ionescu Blaja-Victoria, Moangă M. — Clinica și tratamentul bolilor reumatice. Ed. Med. Buc., 1977.

Șuteanu Șt., Dănilă E. și colab. — Studiul determinărilor pulmonare și poliartrita reumatoidă. Med. Int., 1977, 6, 543.

Treatham D. E., Belle J. A. — Clinical and immunologic effects of fractionated total lymphoid irradiation in refractory rheumatoid arthritis. N. Engl. J. Med., 1981, 305, 17, 976.

Weg J. G. — Chronic noninfectious parenchymal diseases p. 513, in Pulmonary Medicine Cl. A. Guenter, M. H. Welch, Lippincott Comp., Philadelphia, Toronto, 1977.

24.2. PLĂMÎNUL DE ȘOC

Definiție. Sindromul de insuficiență pulmonară apărut tardiv și avînd o evoluție progresivă la bolnavii suferind de șoc traumatic, septic, operator etc. a fost observat și descris sub diferite denumiri încă din perioada imediat următoare celui de al doilea război mondial și în cursul războiului din Coreea. Denumirea universal acceptată azi, este cea de *ARDS* (Adult respiratory distress syndrome). Alte denumiri utilizate au fost: wet lung, congestive atelectasia.

Sindromul ARDS este caracterizat prin apariția bruscă a unei insuficiențe pulmonare progresive în evoluția tardivă a unor stări de șoc de origine diversă, chiar dacă fenomenele hemodinamice și unele dereglări parenchimatoase au putut fi stăpînite.

Patogenie. În cursul evoluției unui sindrom de șoc, indiferent de cauza sa, se produc numeroase și complexe tulburări care afectează profund funcția și structura organelor, producînd fenomene de insuficiență și în final de decompensare. Plămînul, ca și alte organe, suferă și el modificări grave ale funcției și structurii sale în cursul evoluției șocului, atît ca urmare a modificărilor generale induse de leziunea primară declanșatoare a șocului, cît și ca urmare a consecințelor reacției neuroendocrine.

În plus, plămînul, prin situația sa anatomică, are o poziție deosebită în cadrul circulației, fiind intercalat ca un filtru în calea întregului volum de sînge care se întoarce din periferie, realizînd o „depurare“ a acestuia. Pentru îndeplinirea acestei funcții plămînii posedă o bogată rețea de celule reticulohistocitare care alcătuiesc aproximativ 15% din greutatea lor.

În plus țesutul pulmonar joacă și un important rol metabolic în prelucrarea lipidelor care ajung aici ocolind după resorbție circulația portală.

Unul din cei mai mari producători de deșeuri chimice și tisulare este tubul digestiv, care atît în activitatea sa fiziologică, cît și prin activitatea bacteriană produce un număr imens de substanțe, a căror pătrundere în circulația generală trebuie oprită fiind dăunătoare altor țesuturi și organe.

Sîngele provenit din aria digestivă și strîns de vena portă trece obligatoriu prin ficat, al cărui țesut reticulohistocitar care alcătuiește aproximativ 40% din greutatea sa, are ca și cel pulmonar rolul de a îndepărta și prelucra o mare parte din substanțele amintite. Funcția normală a ficatului este o premisă importantă pentru o depurare eficientă a sîngelui portal. Filtrul pulmonar constituie un al doilea filtru care desăvîrșește procesul de purificare a sîngelui, avînd în condiții fiziologice o activitate mult mai puțin intensă decît cea a filtrului hepatic. În cursul evoluției unei stări de șoc alterările hemodinamice periferice și parenchimatoase produc o serie de fenomene care se succed în cascadă și care determină în ultimă instanță o solicitare extremă a filtrului pulmonar. Astfel tulburările circulatorii periferice, determină atît modificări în patul vascular, cît și tulburări mai mult sau mai puțin grave ale metabolismului tisular, în cadrul cărora se produc o serie de metaboliți și substanțe biogene agresive (amine biogene, polipeptide, agregate celulare) care pătrund în circulația venoasă, ajungînd în filtrul pulmonar. Tulburările hemodinamice din aria splanhnică duc și la leziuni ale tubului digestiv și ale glandelor sale anexe, în special pancreas și ficat. Fenomenele de stază și putrefacție digestivă alături de creșterea permeabilității peretelui intestinal permit invadarea circulației portale de către produșii de putrefacție, de toxinele microbiene și chiar de germenii înșiși. Ischemia epiteliului secretant digestiv, ca și cea a pancreasului duce la citoliză și eliberarea în spațiul extracelular și în sînge de enzime proteolitice, care prin acțiunea lor generează o serie de produse proteice de degradare, polipeptide cu lanțuri scurte de aminoacizi, extrem de agresive. Au fost astfel izolați factorul de depresiune miocardică (MDF) și factorul de leziune pulmonară (PLF=factorul Clowes). Acesta din urmă contribuie în largă măsură la realizarea leziunilor specifice ale plămînului de șoc. Abundența de factori nocivi resorbiți, produce împreună cu fenomenele ischemice și reologice specifice stării de șoc decompensarea filtrului hepatic, care permite astfel întregului material resorbit din aria digestivă să pătrundă în circulația pulmonară. Alături de acestea trebuie citat și fenomenul local de activare prin scăderea pH-ului tisular a factorului XII (Hagemann) care inițiază o coagulare patologică — alături de activarea sistemului kininic și a celui fibrinolitic.

La cele citate se mai adaugă și tulburările metabolismului lipidic induse de catecoli care se concretizează în scăderea puterii de emulsionare a lipidelor, precum și în intensificarea mobilizării lipidelor de depozit, care realizează o creștere a lipemiei și a dimensiunilor chilomicronilor putînd crea condiții de embolizare grăsoasă pulmonară.

În fond, se poate vorbi practic de existența unui sindrom de polimicroembolizare toxică enzimatică a plămînului, cu efecte destructive asupra vaselor și țesutului pulmonar, fapt pentru care am propus și denumirea de „Enzimopatie pulmonară". La aceasta se alătură și unele fenomene vasomotorii de vasoconstricție a circulației funcționale și nutritive (bronșice), alături de deschiderea unor șunturi arterio-venoase care realizează precoce un sindrom de șunt pulmonar (Q_s/Q_t).

În fiziopatologia ARDS se pot distinge o serie de factori a căror coexistență duce la apariția sindromului. Un factor comun prezent în majoritatea cazurilor este anemia, care combinată cu alți factori ca acidoza, toxemia bacteriană, hipovolemia, ischemia prin vasoconstricție hipercoagularea, produce în ultimă instanță elementele necesare declanșării sindromului de bază comun, fapt pentru care noi am propus pentru această patologie denumirea de sindrom al polului vascular pulmonar, în care am inclus însă și embolia cu cheag și embolia amniotică, care realizează tablouri clinice similare cu primele, dar cu o bază lezională diferită.

Morfopatologie. Aspectul macroscopic al plăminilor variază în cursul evoluției sindromului. La început, plămînii par edemațiați, *congestivi*, grei, zonele aerate sînt din ce în ce mai restrînse. Pe secțiune, țesutul pulmonar pare densificat de culoare brun roșcată. Se remarcă uneori mici infarcte hemoragice diseminate. Edemul pulmonar, la început predominent interstițial, poate să cuprindă mai tîrziu și spațiul alveolar. El este cauza respirației dificile, cu efort expirator crescut, care caracterizează dispneea acestor bolnavi și care datorită atît scăderii complicației, cît și compresiei exercitate asupra bronhiolelor, determină rapid colabarea lor în expir și apariția aerului captiv (trapped air). În fazele tardive, plămînii apar hepatizați. Microscopic, leziunile debutează la nivelul capilarelor embolizate de produsele agresive, cu alterări precoce și severe ale endoteliului, care apare descuamat și disrupt. Sînt prezente și leziuni ale endoteliului vaselor mari, toate urmate de apariția trombozei intravasculare. Cînd acest fenomen de tromboză predomină, avem de a face cu tromboza sau CID-ul intravascular pulmonar.

În general însă, fenomenele trombotice sînt prezente, dar nu caracteristice pentru formele curente de ARDS.

În fazele mai avansate, leziunile se extind asupra interstițiului pulmonar, producînd inițial un edem care progresează rapid, mărind continuu distanța dintre capilar și peretele alveolar și îngreunînd astfel difuziunea gazelor. Edemul interstițial produce în final leziuni disruptive ale țesutului pulmonar, cu distrugerea structurii proprii. Alături de edem, apar și extravazate sanguine, produse în urma agravării leziunilor vasculare, care produc infarctizări de dimensiuni variabile. Mai tîrziu în cursul evoluției, edemul invadează spațiul alveolar, producînd fenomene de membrană hialină, eliminînd funcțional mari arii alveolare, ceea ce agravează fenomenul de șunt. Țesutul pulmonar este foarte precoce invadat de o densă populație microcelulară (limfocitară), care în final completează tabloul de distrugere a structurii pulmonare și determină densificarea parenchimului. În acest fel, zone întregi pulmonare sînt excluse, atît din circuitul sanguin, cît și din cel ventilator. În final, plămînul greu, mare, congestiv este parcurs de un flux sanguin minimal care nu poate fi oxigenat.

În cazul prezenței concomitente a emboliei grăsoase se decelează precoce și embolii grăsoși în patul capilar. În continuare, evoluția fenomenelor urmează calea descrisă pentru ARDS clasic.

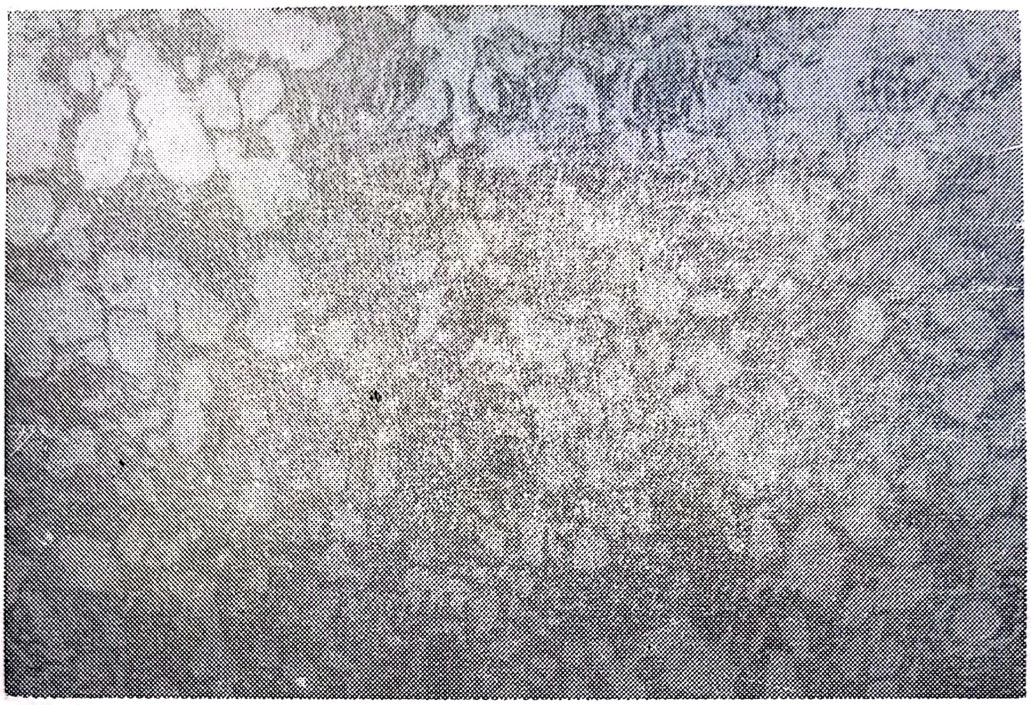


Fig. 24.2.1. — Aspecte microscopice în plămînul de șoc.
Aspect general. Se observă zone de condensare cu edem și infiltrație celulară interstițială, distrugerea architectonicii țesutului pulmonar, trombi în vase. Pe cupă se observă o zonă de condensare alături de zone alveolare mai puțin afectate, dar prezentînd aceleași leziuni. Se remarcă distrugerea septurilor interalveolare.

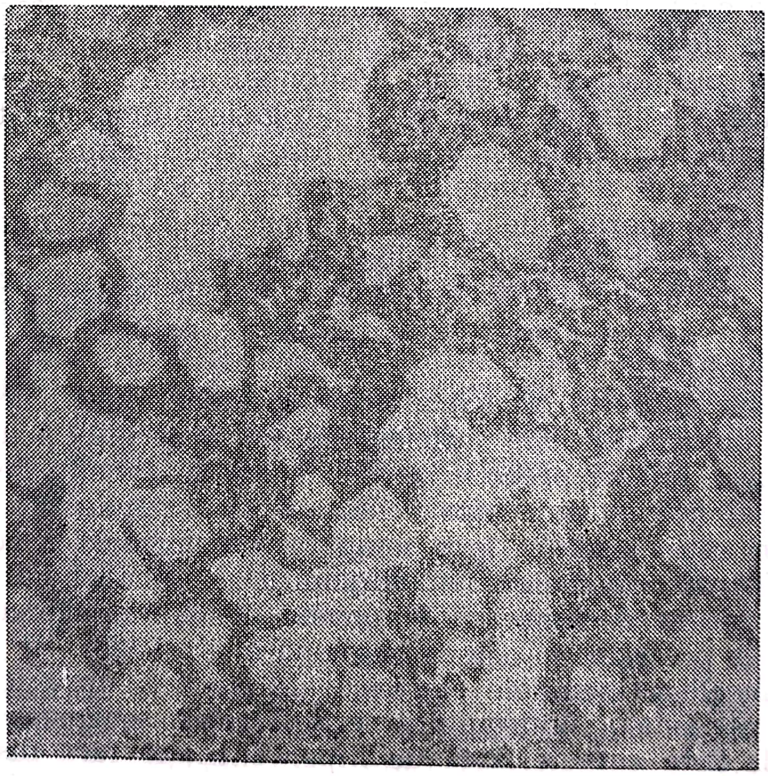


Fig. 24.2.2. — La mărire mai intensă: leziuni alveolare (edem, infiltrație, destindere de septuri).

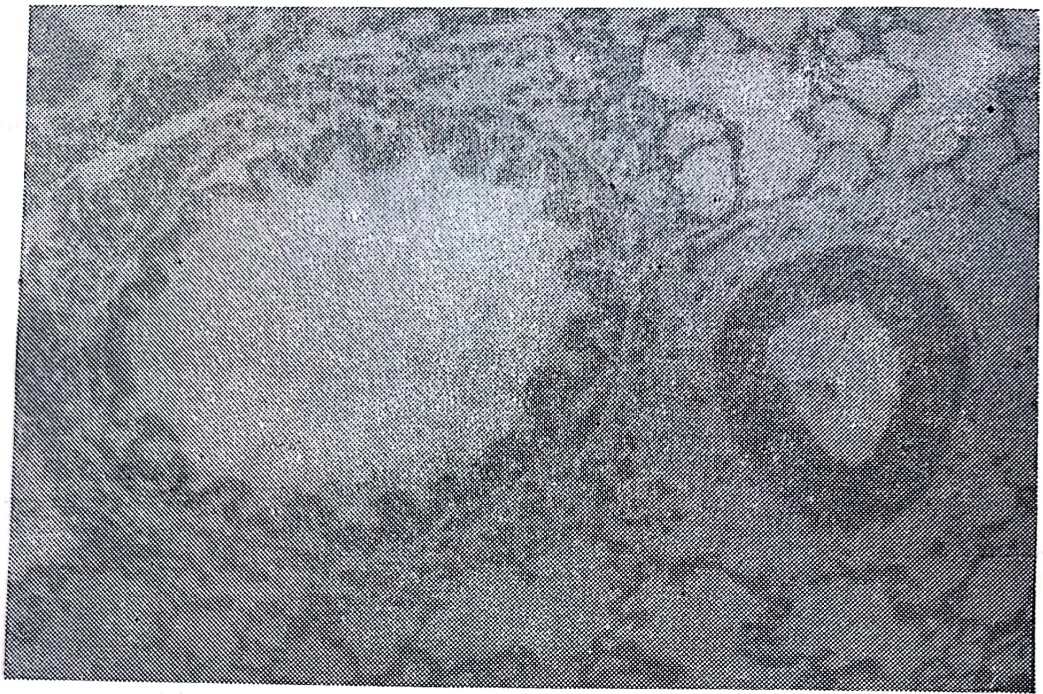


Fig. 24.2.3. — Edem în spațiul peribronhovascular.

Tabloul clinic este dominat în primul rînd de polipnee cu hiperventilație. Aceasta debutează prin creșterea frecvenței și amplitudinii respiratorii, realizînd valori ale ventilației care cresc progresiv, putînd să atingă valori ale ventilației maxime. Fenomenul pare să fie datorit inițial stimulării tensioreceptorilor pulmonari, alături de stimularea mai tardivă prin hipoxie a centrului respirator. Tahipneea poate să determine un consum de oxigen deosebit de crescut, care de multe ori nu poate fi acoperit de funcția pulmonară alterată. Polipneea apare, în general, fără a avea o justificare evidentă, dată de o patologie pulmonară tipică: atelectazie, bronhopneumonie etc. și nu este însoțită de semne stetacustice, altele decît o înăsprire a zgomotelor respiratorii. Ea nu este justificată de scăderile inițial moderate de PaO_2 la valori de 70—80 mmHg și determină la început un sindrom de alcaloză gazoasă.

Agravarea leziunilor parenchimatoase duce la apariția dispneei, care se manifestă în cadrul sindromului major de agitație ce caracterizează această fază evolutivă.

Cianoza este expresia clinică a hipoxiei atunci cînd capitalul de hemoglobină al bolnavului este suficient pentru a permite acumulare a 5 g de H Hb. Apare uneori precoce alteori tardiv în funcție de capitalul de hemoglobină al bolnavului. Lipsa cianozei nu exclude hipoxia. Cianoza extremităților este însoțită de o temperatură normală a acestora și, în general, de lipsa fenomenelor hemodinamice ale șocului — cianoza caldă.

Hemodinamic se declanșează fenomene de supraîncărcare a cordului drept: creșterea presiunii în artera pulmonară și a PVC.

EKG-ul decelează semnele electrice ale acestei supraîncărcări.

Evoluția spontană a sindromului se desfășoară schematic în 4 faze:

— Faza I. Este caracterizată de hiperventilație fără dispnee și fără semne statacustice sau radiologice. PaO_2 scade pînă în jur de 60—70 mmHg, $PaCO_2$ scade pînă la valori extreme.

— Faza II. Este marcată de apariţia dispneei, a cianozei şi a semnelor radiologice de densificare pulmonară. PaO_2 scade sub 60 mmHg, iar $PaCO_2$ începe să crească, putînd atinge niveluri depăşind valorile normale (50—60 mmHg). Rezistenţa vasculară pulmonară creşte, ca şi presiunea în artera pulmonară.

— Faza III. Cianoza şi dispneea se accentuează, apare agitaţia care devine extremă, apar semne stetacustice de încărcare hidrică pulmonară şi semne radiologice de încărcare a circulaţiei pulmonare şi densificare neomogenă a parenchimului. PaO_2 scade sub 50 mmHg, $PaCO_2$ creşte peste 60 mmHg. Acidoza mixtă, metabolică şi gazoasă determină scăderi ale pH-ului la valori extreme 7,20—7,10 sau mai reduse.

— Faza IV (terminală). Este caracterizată prin apariţia comei şi a fenomenelor de instabilitate hemodinamică care se termină cu oprirea cardiacă.

Pentru **diagnostic** sînt importante următoarele determinări de laborator:

1) PaO_2, care scade progresiv, odată cu evoluţia şi agravarea sindromului, de la 96 mmHg la 70—60—50 şi mai jos. La cifre sub 50 mmHg apare starea de agitaţie hipoxică, iar în jur de 35 mmHg coma hipoxică. În final, hipoxia determină decerebrare şi oprire cardiacă. Pentru diagnostic se utilizează proba de oxigen 100% administrată într-un curent unidirecţional. Aceasta realizează în 5—8 minute un PAO_2 în jur de 500 mmHg. Se măsoară PaO_2 în sîngele arterial şi se calculează fracţiunea de şunt după formula $\frac{PAO_2-PaO_2}{PaO_2}$. La bolnavii cu şunt pulmonar prin ARDS fracţiunea de şunt este mai mare decît 0,4—0,5. 2) $PaCO_2$, la început, arată o alcaloză gazoasă cu cifre care pot atinge şi valori sub 20 mmHg agravează hipoxia tisulară prin deplasarea curbei de disociere a hemoglobinei (fenomen Bohr). În evoluţia ulterioară $PaCO_2$ începe să crească, iar în stadiile avansate ale sindromului poate exista un grad variabil de hipercapnie. Apariţia acesteia denotă un prognostic foarte sever.

Tabloul echilibrului acido-bazic, pH, baze standard-baze exces, completează informaţia asupra echilibrului acidobazic şi gazos şi a fenomenelor compensatoare.

Explorarea mecanismelor coagulării informează asupra prezenţei unui sindrom de CID cu sau fără liză consecutivă. Se urmăresc numărul trombocitelor, nivelul fibrinogenului plasmatic, timpii parţiali de coagulare — TTD, TP, monomeri de fibrină, produşi de degradare etc.

Examenul radiologic vizualizează intensitatea şi extensia fenomenelor pulmonare. El decelează fenomenele de încărcare a circulaţiei pulmonare, precum şi densificări neomogene şi diseminate ale parenchimului descrise ca: furtună de zăpadă, plămîn vătuit, edem pulmonar.

Tratament. Profilactic se indică un tratament corect şi energic al stării de şoc, incluzînd atît leziunea primară, produsă de agentul agresor, cît şi eventualele leziuni secundare consecinţă a unei reacţii hiperergice. Refacerea volemică, vasodilataţia, refacerea capitalului eritrocitar, combaterea CID-ului şi a fenomenelor de agregare sînt elementele principale ale terapiei generale de deşocare.

— Curativ se vor aplica alături de măsurile generale de deșocare următoarele: — aprotinină în doze de 20 000 U/kilocorp/24 de ore;

— heparină în doză normocoagulantă 250—300 U/kilocorp/24 de ore sau la nevoie hipocoagulantă 400—500 U/kilocorp/24 de ore prin injectare intermitentă la intervale nu mai mari de 2 ore sau în perfuzie continuă;

— cortizon — hemisuccinat de hidrocortizon 500—3 000 mg (30—50 mg/kilocorp/24 de ore) sau Prednisolon hemisuccinat 250—500 mg/24 de ore, timp de 2—4 zile;

— medicație alfa-simpaticolitică care reduce fenomenele reflexe ce creează șunt pulmonar: Hydergin, clorpromazin, fenoxibenzamin;

— soluții reologic active — Dextran — 40, 500 ml/24 de ore la adult;

— protezarea respiratorie este obligatorie cînd travaliul respirator devine atît de mare, încît consumul de oxigen al musculaturii nu mai poate fi asigurat de funcția pulmonară insuficientă.

Protezarea se face la valori ale ventilației care nu depășesc dublul ventilației normale de bază. Se aplică presiunea pozitivă expiratorie (PEEP) de 5—15 și chiar 20 cm apă (0,5—2 KPa). Problema valorii optimale a PEEP este deosebit de importantă, întrucît o valoare prea mare produce tulburări hemodinamice, iar una prea redusă nu-și atinge scopul acela de a realiza o creștere suficientă a diametrului critic alveolar, prevenind atelectazia sau pe cît posibil, expandînd zonele atelectatice. Eficiența PEEP se urmărește prin observarea creșterii valorilor PaO_2, expresie a reducerii șuntajului pulmonar.

— Oxigenoterapia în concentrație de 40—80% sau pentru perioade scurte chiar de 100%, contribuie la ridicarea PaO_2 prin ameliorarea difuziunii și combaterea efectelor maldistribuției.

— Oxigenoterapia hiperbară poate da rezultate în cazurile extreme, dar nu poate fi aplicată pe durate mai lungi de timp.

— Perfuzia extracorporeală cu oxigenerator cu membrană permite o ameliorare a oxigenării timp de cîteva zile.

Toate metodele extreme utilizate mențin viața bolnavului în așteptarea retrocedării fenomenelor pulmonare. Reversibilitatea leziunilor pulmonare este însă foarte limitată din cauza restructurărilor țesutului pulmonar care se produc în cursul evoluției. O măsură importantă este depleția relativă hidrică a bolnavului cu menținerea unui bilanț hidric ușor negativ la o repleție volemică corectă. Se recomandă de asemenea administrarea unor soluții oncotic active (serumalbumină umană sau plasmă concentrată).

În cazul predominanței manifeste a CID-ului, tratamentul de elecție este lizarea cheagurilor prin streptokinază. În cazul predominanței și diagnosticului cert de embolie grăsoasă se va insista asupra terapiei cortizonice și asupra adăugării unei medicații tensioactive emulsifiante (Lipostabil).

Prognosticul depinde în primul rînd de precocitatea aplicării tratamentului și apoi la fel de mult de eficacitatea tratamentului aplicat agentului agresor și leziunii primare.

BIBLIOGRAFIE

Ashbaugh D. G., Petty T. L., Bigelow D. B. — Continuous positive pressure breathing (CPPB) in adult respiratory distress syndrome, J. Thoracic Cardiovasc Surg., 1969, 31—40.

Bergofsky E. H. — The adult acute respiratory insufficiency syndrome following nonthoracic trauma: the lung in shock (Editorial), Amer. J. Cardiol., 1972, 26, 619—621.

Bergofsky E. H. — Pulmonary insufficiency after non thoracic trauma: shock lung, Amer. J. med. Sci., 1972, 264, 93—101.

Burchardi H. — Zur Problematik der Lunge im Schock, Terapeutische Berichte, 1974, 46, 120.

Exsenbach J., Schwells G. — Experimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Trasylol bei dem Schocklunge, Terapeutische Berichte, 1973, 46, 135.

Litarczek G., Cardan E., Aurelia Bălan, Tulbure D., Stela Cărnaru — Plămînul de şoc şi sindromul polului vascular pulmonar, Chirurgia, 1979, 28, 455—467.

Michan C., J. C. Rosengarten, D. S. McNeuer, J. C. E. Philipp — Das Posthraumatische Lungensyndrom. Definition Diagnostic und Therapie, Med. Welt., 1976, 27, 2 331—2 340.

Nagy Vasile — Plămînul de şoc, Teză de doctorat I.M.F., Bucureşti.

Pelthier L. F. — Fat embolism, a pulmonary disease, Surgery, 1976, 62, 756—758.

Wiemers K., Scholler K. L. — Lungenveränderungen und Langzeitbeatmung, Int. Symp. Freiburg, 1971, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1973.

Wiemers Kurt — Schocklunge, Beatmungslunge, Transfusionslunge. Langenbecks Arch. Chir. 337 Kongressbericht 1974; International Symposium on acute respiratory insufficiency, Potsdamm, sept., 1980.

24.3. SEPTICEMII ŞI ALTE BOLI INFECŢIOASE

Introducere. Pe lîngă pneumoniile bine conturate, ca entităţi nosologice, datorită unor variate microorganisme patogene, aparatul respirator poate fi afectat în cursul diferitelor infecţii sistemice, cum sînt septicemiile şi unele boli *bacteriene* (tusea convulsivă, febra tifoidă etc.) sau alte boli determinate de agenţi infecţioşi subbacterieni: *virusuri, mycoplasme, rickettsii chlamidii.* Astfel de participări pulmonare, devin uneori foarte importante şi chiar decisive, *quo ad vitam,* pentru evoluţia bolii respective. În septicemii se realizează adesea adevărate „împroşcări" bacteriene pulmonare, cu microfocare de tip granulic sau, mai frecvent, bronhopneumonii şi pneumonii, denumite „secundare". Uneori agenţii patogeni determină modificări inflamatorii difuze de tipul unei *pneumonii edematoase generalizate,* ca în *gripa toxică* (tablou asemănător unui edem pulmonar acut).

Frecvenţa afectării aparatului respirator în cursul infecţiilor sistemice este atît de mare, încît, pe lîngă examenul clinic, examenul radiologic amănunţit al plămînului este absolut obligatoriu.

Patogenie, manifestările pulmonare din cursul variatelor boli infecţioase sînt datorite, cel mai des, unei *diseminări hematogene a agentului infecţios.*

Alteori, pneumoniile şi bronhopneumoniile secundare apar ca urmare a scurgerii secreţiilor naso-faringiene şi bucale în bronhii şi în plămîni

(*„pneumonii de aspirație“*), la persoanele aflate în condiții predispozante la acest mecanism de infecție a tractului respirator cum sînt: operații sub anestezie generală *(pneumonie postoperatorie)*, comatoșii, bătrînii cu ședere prelungită în pat și care nu pot tuși eficient pentru a elimina secrețiile respiratorii (*„pneumonia hipostatică“*). De asemenea, acest mecanism intervine și în unele boli infecțioase cu paralizie respiratorie ca poliomielita („formele înalte“ sau „respiratorii“), botulismul și difteria, precum și la bolnavii cu tetanos (prin spasme faringiene și laringiene).

Agenții infecțioși pot afecta în mod preferențial anumite segmente ale aparatului respirator: fie *căile respiratorii superioare* ca, epiglota, laringele, traheea (epiglotită, laringită, laringotraheită) *fie cele inferioare:* bronhii, bronhiole (bronșite, bronșiolite), sau *parenchimul pulmonar* în întregime (pneumonii).

Tablourile clinice de epiglotită acută (laringită acută supraglotică), laringită acută obstruantă (crupul propriu-zis), traheo-bronșită acută obstruantă și bronșiolită acută obstructivă (bronșiolita capilară, sau catarul sufocant) sînt afectări respiratorii de mare gravitate, nu numai la copii mici, dar și la adulți, constituind afecțiuni „amenințătoare de viață“ de mare urgență terapeutică (6).

MANIFESTĂRI PULMONARE ÎN SEPTICEMII

Afectarea plămînului este frecventă în septicemii, ocupînd primul loc ca localizări (80%) în aceste boli, după experiența noastră (1), precum și în endocarditele acute bacteriene, datorită diseminării hematogene și implantării pulmonare de metastaze septice. *Tabloul clinico-radiologic* este variat, în funcție de *densitatea bacteriemiei și de virulența germenului patogen*. Se realizează astfel: focare *bronhopneumonice multiple*, focare *micronodulare diseminate* în ambii plămîni, cu afectare importantă a *funcției respiratorii* (dispnee extremă, cianoză), *pneumonii segmentare, pneumonii abcedate* cu evoluție ulterioară spre abces pulmonar. Astfel de pneumonii necrozante, cu tendință la excavație și abcedare sînt determinate cel mai frecvent de stafilococii patogeni (57% în cazurile noastre (1), de bacili gramnegativi (B. Friedländer și alții) sau de variați anaerobi ca *Bacteroides* (species) Fusobacterium, Peptostreptococcus, Peptoccocus. Septicemiile cu streptococi sau pneumococi sînt implicate mai rar. Afectarea pleurei survine frecvent (50%) (1) realizîndu-se tabloul cunoscut de *„stafilococie pleuropulmonară“* în cadrul septicemiei stafilococice.

Plămînul rigid, de șoc, se întîlnește mai rar, în caz de apariție a șocului septic (4).

MANIFESTĂRI PULMONARE ÎN BOLI INFECȚIOASE BACTERIENE

În numeroase boli infecțioase apar afectări pulmonare. Astfel, în *tusea convulsivă* se constată, radiologic, un proces infiltrativ, de aspect triunghiular, cu iradieri de la hil spre unghiul cardio-frenic (triunghiul lui

Götche). Imaginea de hil îngroșat, cu umbre care iradiază în jur dă un aspect de „cord în flacără“ (2). În formele grave se constată o infiltrație difuză de tramită generalizată cu zone de emfizem și atelectazie (2), sau focare bronhopneumonice cu diferiți germeni de suprainfecție. Clinic predomină insuficiența respiratorie cu dispnee și cianoză.

În *febra tifoidă* se constată o bronșită difuză („iscălitura pulmonară a febrei tifoide“); uneori boala poate debuta cu un focar pneumonic (pneumotifoidă).

În *bruceloză* se întîlnesc pneumonii de tip infiltrativ cu granuloame bruceloase și pleurezii (uneori purulente). *Tularemia* și *pesta* sînt cunoscute prin formele severe, toxemice, de pneumonie tularemică sau pestoasă (pesta pulmonară, cu mortalitate de peste 50%, chiar în cazurile tratate).

Pneumonii „de aspirație“ pot apărea în *botulismul* cu paralizie respiratorie sau în *difterie* cu paralizii faringiene și ale mușchilor respiratorii.

În *tetanos* apar frecvent pneumonii „de deglutiție“ datorită scurgerii în plămîn de secreții faringiene, în cursul crizelor de contracturi musculare.

MANIFESTĂRI PULMONARE ÎN BOLILE VIRALE

În *gripă*, afectarea plămînului de către virus se realizează în variate aspecte: *laringită* (crup) sau *laringotraheită obstructivă* cu afonie, dispnee și dureri retrosternale, *bronșită* ori *bronșiolită difuză* obstructivă (catar sufocant) și *pneumonia gripală*. (Clinic, *pneumonia* datorită virusului) gripal este severă, apărînd la începutul gripei, cu dispnee intensă, tuse și expectorație mucosanguinolentă, cianoză de nuanță albăstruie (facies heliotropic și colaps). Semnele de condensare pulmonară lipsesc, constatîndu-se în schimb, raluri subcrepitante difuze, în ambii plămîni (cu o „maree montantă“). *Radiologic*, aspectul este de plămîn edematos, cu încețoșare pulmonară, ca într-un edem pulmonar acut. Alteori tabloul este de tip granulic, diseminat sau cu focare multiple de aspect „vătos“ (3). Evoluția este severă, necesitînd o terapie intensivă (5); decesul poate surveni uneori în cîteva ore, în cianoză și colaps.

Alt tip de pneumonie în gripă este *cea mixtă* rezultată printr-o suprainfecție bacteriană cu stafilococ, pneumococ, bacili gramnegativi peste pneumonia gripală.

Afectări ale aparatului respirator, de diferite aspecte ca localizări și gravitate apar și în celelalte viroze respiratorii: *virozele paragripale* (laringite obstructive), *adenoviroze* (bronșite cu tuse spastică realizînd un sindrom de tuse convulsivă și pneumonia adenovirală) și în infecțiile cu virus *sincițial respirator* (bronșiolita difuză, cu aspect sufocant și evoluție gravă, adesea mortală, la sugari).

În *varicelă* poate apărea, uneori, o pneumonie variceloasă primară (prin virus varicelos) cu evoluție severă, pe lîngă pneumoniile mixte viro-bacteriene) uzuale.

În *poliomielita severă* apare un edem difuz pulmonar, pe care se pot suprapune pneumonii bacteriene sau se pot forma atelectazii, întîlnindu-se mai ales în poliomielita „înaltă“, cu paralizii de deglutiție și ale mușchilor respiratori.

MANIFESTĂRI PULMONARE PRIN ALȚI AGENȚI INFECȚIOȘI

Pneumonia din febra Q, zoonoză produsă de *Coxiella* (Rickettsia) *burneti*, prezintă, de asemenea, un caracter atipic, clinic și radiologic (aspect de „geam mat“ sau în „pînză de păianjen“ după N. Nicolescu. Tetraciclinele sînt antibioticele de elecție.

BIBLIOGRAFIE

1. **Baltiev Ariadna, Voiculescu M., Nicolescu N. și Păun L.** — Afectarea pleuro-pulmonară în septicemii, Viața med., 1978, 12, 543.
2. **Nicolescu N., Teodorescu T.** — Experiența noastră clinică și radiologică în plămînul de tuse convulsivă, Radiologia (Buc.), 1957, 2, 109.
3. **Nicolescu N.** — Unele aspecte radiologice ale pneumoniilor gripale, Oncologia (Buc.), 1967, 4, 289.
4. **Păun L.** — Modificările funcționale ale plămînului în septicemii, Viața med., 1973, **18**, 857.
5. **Perederi S., Ștefan M.** — Forme hipertoxice, edematoase de gripă subtip A/H_1 N_1, Viața med., 1980, 2, 69.
6. **Voiculescu M.** — Boli infecțioase, ed. a III. Ed. medicală, București, 1981, p. 313 și p. 337.

24.4. ALTE BOLI

Expus continuu atît la agresiuni din mediul extern, cît și din mediul intern, plămînul reacționează prin modificări funcționale și structurale, în vederea adaptării și menținerii homeostaziei organismului. Integrat în organismul privit ca un tot unitar, plămînul reacționează prin modificări nespecifice într-o serie de procese morbide situate la distanță, datorită poziției sale ca un filtru în sistemul vascular. În general, bolile plămînului pot fi împărțite schematic în patru grupe: a) boli primare — care interesează numai plămînul; b) boli secundare — care sînt mai ales complicațiile altor procese morbide la nivelul plămînului; c) boli concomitente — reprezentate de interesarea plămînului în bolile sistemice; d) manifestări pulmonare secundare metodelor moderne de tratament (3).

Deoarece bolile pulmonare primare și concomitente constituie obiectul unor prezentări separate, vom trata în cele ce urmează bolile secundare și manifestările pulmonare care pot apărea ca rezultat al metodelor moderne de tratament.

BOLILE METABOLICE

Boala Gaucher: plămînul este afectat mai ales în *forma adultă* a bolii prin blocarea capilarelor pulmonare cu celule Gaucher, realizînd infiltrate pulmonare de dimensiuni variabile, adenopatii hilare şi pleurezii recurente (3, 4, 13). Rar se ajunge la o hipertensiune pulmonară severă (42).

În *boala Niemann-Pick,* afectarea plămînului întîlnită în peste 50% din cazuri la adult, mai ales în forma cronică a bolii se manifestă prin tuse, dispnee progresivă, insuficienţă respiratorie şi insuficienţă cardiacă dreaptă. Aspectul radiologic constă dintr-un desen reticular, diseminări miliare, imagini reticulo-nodulare produse prin infiltraţia histiocitară în alveole şi interstiţiu cu fibroză secundară (8, 30, 41).

Lipogranulomatoza, descrisă în 1957, se asociază cu infiltrate pulmonare bilaterale produse de celule macrofage şi scuamoase înconjurate de zone granulomatoase (3).

Obezitatea. După modificările funcţionale respiratorii şi hemodinamice se deosebesc două categorii de bolnavi: a) cu obezitate simplă, la care funcţia respiratorie este normală; b) cu hipoventilaţie alveolară şi supragreutate mai mare de +60%, realizînd sindromul Pickwick (21, 27) caracterizat prin: obezitate importantă, somnolenţă, contracţii fasciculare musculare, cianoză, respiraţie periodică, policitemie secundară şi hipertrofie ventriculară dreaptă, cu sau fără insuficienţa inimii drepte (3, 21, 27). Hipoxemia şi hipercapnia sînt rezultatul hipoventilaţiei alveolare produsă pe de o parte, prin modificarea ventilaţiei pulmonare, datorită obezităţii şi pe de altă parte, prin scăderea sensibilităţii centrului respirator la CO_2 (22). Hipertensiunea pulmonară şi poliglobulia cu creşterea viscozităţii sîngelui sînt secundare hipoxemiei. Reducerea ponderală ameliorează evident tulburările respiratorii, cu excepţia răspunsului ventilator la CO_2 care rămîne scăzut, atrăgînd atenţia asupra unei hiposensibilităţi primitive a centrului respirator (13, 22).

Amiloidoza. Aparatul respirator este afectat indiferent de tipul amiloidozei (primitivă sau secundară) cu o frecvenţă de 40—70% din cazuri (3). Tabloul clinic este în funcţie de localizările şi întinderea depunerilor de amiloid (numai în parenchim, în unul sau mai multe ramuri ale arborelui bronşic sau sub forma unor infiltraţii submucoase difuze a întregului arbore traheo-bronşic). Aspectul radiologic realizează tablouri variabile, de la infiltrate nodulare de mărimi diferite, asemănătoare unui neoplasm pulmonar (15) pînă la manifestări difuze similare celor din tuberculoza miliară, sarcoidoză, limfangită carcinomatoasă. Diagnosticul se apreciază prin bronhoscopie cu biopsie bronşică, eventual prin toracotomie şi examen histopatologic (3).

Mucoviscidoza este o afecţiune produsă de o „eroare" înnăscută de metabolism consecutiv căreia este perturbată secreţia glandelor mucoase (mucusul fiind vîscos, sărac în apă, Na şi Cl) şi a glandelor seroase (creşterea concentraţiei de Na şi Cl). În ultimul timp se descriu tot mai multe cazuri şi la adulţi (11, 19), la care tabloul clinic este atipic, pe primul plan situîndu-se manifestările pulmonare ale bolii şi complicaţiile acesteia. Clinic se realizează un sindrom obstructiv bronşic cu evoluţie cronică şi apariţia insuficienţei respiratorii cronice. Prezenţa acestor manifestări la o vîrstă tînără sînt sugestive pentru mucoviscidoză (11). În aceste cazuri, încă din copilărie, se evidențiază radiologic o hipertransparență pulmonară datorită emfizemului obstructiv, pe fondul căreia pot apărea opacități segmentare sau nesegmentare care se modifică rapid, fiind expresia atelectaziilor legate de obstrucții mucoase (19, 20). Alte modificări se datoresc bronșiectaziilor cilindrice sau sacciforme sau bulelor gigante de emfizem, prin ruperea cărora se poate produce un pneumotorax (11, 20). Evoluția este marcată de repetate episoade de suprainfecție bronhopulmonară, care la adult dau caracterul evolutiv al bolii.

BOLILE SÎNGELUI ȘI ORGANELOR HEMATOPOIETICE

Anemia cu hematii în seceră se asociază relativ frecvent cu manifestări pulmonare, datorită tendinței crescute la infecții a tractului respirator și a complicațiilor trombotice din vasele pulmonare induse de transformarea drepanocitară a hematiilor cu formare de trombi și infarcte pulmonare. Aspectul radiologic variază de la o simplă accentuare a tramei bronhovasculare, pînă la infiltrate neregulate, de dimensiuni diferite, reprezentînd pneumonii sau infarcte pulmonare. În timp se poate instala o hemosideroză pulmonară (3, 4).

În *poliglobulii,* se pot observa radiologic infiltrații mici de aspect reticulonodular în zonele mijlocii ale plămînului și accentuarea desenului bronhovascular, aspecte care traduc staza pulmonară și mici infarctizări. Funcția pulmonară este normală în poliglobulia esențială cu excepția unei capacități de transfer a CO net crescută, în cea secundară fiind modificată în contextul bolii de bază (3, 18).

Leucemiile. Frecvența afectării pulmonare variază de la 10 la 80% din cazuri, în funcție de modalitatea aprecierii (clinică, radiologică, funcțională, anatomopatologică) și tipul de leucemie, mai crescută fiind în leucemia limfatică cronică. Manifestările pulmonare sînt produse prin: a) infiltrate cu celule leucemice; b) complicații infecțioase datorită scăderii capacității de apărare și c) utilizarea drogurilor chimioterapice (3, 4, 39). Dintre manifestările secundare infiltratelor leucemice, cele mai frecvente sînt adenopatiile hilare, care pot produce obstrucție bronșică cu atelectazie. În parenchim se remarcă accentuarea tramei bronhovasculare, infiltrate pulmonare uneori migratoare, alteori cu evoluție spre necroză, diseminări miliare asemănătoare celor din sarcoidoză și tuberculoză și nodulare, izolate sau confluente, segmentare sau lobare (3). Microscopic, infiltratele leucemice sînt inițial situate perivascular, de unde se extind în interstițiu și alveole, putînd modifica schimbările gazoase printr-un sindrom de bloc alveolocapilar. Revărsatele pleurale prezente la 20—30% din bolnavi, de obicei bilaterale sînt explicate de existența unor mici infarcte subpleurale, infiltrația pleurei sau obstrucția limfaticelor pleurale cu celule leucemice (17). Complicațiile infecțioase mai frecvente în leucemia limfatică cronică, datorită deficienței imunitare existente sînt reprezentate de pneumonii, bronhopneumonii sau pleurezii de etiologie variată. Manifestările produse prin utilizarea drogurilor chimioterapice vor fi prezentate ulterior.

Limfoamele maligne se asociază cu manifestări pulmonare în 30—90% din cazuri (39). Acestea pot apărea în orice stadiu de boală, interesează toate structurile pulmonare şi se manifestă clinic prin tuse, wheezing sau tahipnee, hemoptizii. Ele sînt secundare adenopatiilor cu compresiune traheobronşică şi atelectazie, infiltrării parenchimului pulmonar sau revărsatelor pleurale (3). Aspectele radiologice sînt variate: infiltrate peribronşice cu densificări liniare *în pană,* infiltrate masive, neomogene, lobare, infiltrate nodulare şi diseminări miliare (asemănătoare cu tuberculoza sau cu carcinomatoza miliară), atelectazii lobare sau segmentare (3). Revărsatele pleurale pot fi precoce sau tradive, uneori sub formă de chilotorax (9). Complicaţiile infecţioase specifice (tuberculoza) şi nespecifice (pneumonii), precum şi histoplasmoza, aspergiloza apar frecvent, favorizate pe de o parte de scăderea rezistenţei organismului, iar pe de altă parte de mijloacele terapeutice (radioterapia, chimioterapia, antibioterapia).

Mielomul multiplu se asociază rar cu modificări pulmonare, numai cînd plasmocitomul invadează pleura şi parenchimul. Mai frecvente sînt manifestările pulmonare secundare complicaţiilor infecţioase (4, 39).

Bolile hemoragice interesează rar plămînul şi pleura. Astfel, în hemofilie se descriu hemotoraxul spontan, hemopneumotoraxul şi hematomul intrapulmonar (4).

BOLI DERMATOLOGICE

Neurofibromatoza (boala von Recklinghausen) produce afectarea plămînului în 5—10% din cazuri, realizînd aspecte variate. Uneori pot apărea formaţiuni tumorale unice sau multiple, reprezentînd neurinoame plecate din nervii spinali sau vagi (3, 6). Alteori apar alveolite fibrozante, infiltrate difuze uni- sau bilaterale, revărsate pleurale, hiperclarităţi parenchimatoase, care pot realiza aspectul de *plămîn în fagure de miere* (6). Aspectul radiologic nu poate fi deosebit de fibroza interstiţială difuză (3, 6). Funcţional, aceste manifestări se pot asocia cu un sindrom restrictiv, cu hipoxemie şi hipocapnie (3, 6).

Scleroza tuberoasă Bourneville se asociază cu afectare pulmonară tradusă prin dispnee progresivă, insuficienţă respiratorie şi cord pulmonar cronic, rar hemoptizii şi pneumotorax spontan. Radiografia poate arăta existenţa unor diseminări miliare sau cu aspect iniţial reticulonodular, care în timp realizează *plămînul în fagure de miere,* care nu poate fi deosebit de alveolitele fibrozante sau fibrozele interstiţiale de alte cauze (3, 12).

Eritemul multiform realizează la adolescenţi şi adulţi sindromul Stevens-Johnson, caracterizat prin erupţie cutanată la care se adaugă în 50% din cazuri o afectare bronho-pulmonară. Aceasta se traduce iniţial printr-o laringo-traheo-bronşită acută urmată de apariţia unei pneumopatii atipice (12). Radiografia pulmonară mai poate evidenţia diseminări miliare sau nodulare asemănătoare tuberculozei, infiltrate neomogene, ca în bronhopneumonie, bloc pneumonic masiv, revărsate pleurale, adenopatii hilare. Prezenţa afectării plămînului indică obişnuit un prognostic sever (3, 12).

Eritemul nodos se poate asocia cu adenopatii hilare unilaterale sau bilaterale, utile în diagnosticul etiologic, deoarece în primul caz pledează pentru tuberculoză, iar în al doilea caz pentru sarcoidoză. Adenopatiile pot fi însoțite de infiltrate pulmonare de formă și mărime variabilă (12).

Micosis fongoides se asociază cu adenopatie hilară bilaterală, noduli rotunzi, multipli sau infiltrate difuze asemănătoare limfangitei carcinomatoase. Apariția fenomenelor de insuficiență respiratorie este rară (1, 3).

Urticaria colinergică, întîlnită la 5—7% din bolnavii cu urticarie produsă prin agenți fizici (frig, apă fierbinte, hipertermie, stări febrile), se caracterizează prin asocierea unei erupții eritematopustuloase cu wheezing sau tahipnee. Funcțional se constată scăderea VEMS-ului, conductanței specifice și creșterea volumului rezidual, iar biologic creșterea histaminei serice și activității chemotactice pentru neutrofile și eozinofile (26, 47). În această reacție sînt implicate mastocitele și IgE. Mediatorii eliberați din piele modifică reactivitatea căilor respiratorii în momentul în care ajung în circulația pulmonară (47).

BOLI RENALE

Insuficiența renală acută sau cronică, cu importantă disfuncție renală, se poate însoți de modificări pulmonare descrise sub denumirea de *plămînul uremic,* caracterizat clinic prin tuse, dispnee, astm *uremic,* respirație Cheyne-Stokes sau Küssmaul și radiologic prin prezența unor infiltrate edematoase perihilare cu periferie pulmonară relativ liberă realizînd aspectul de *aripi de fluture* (7, 55). Aceste modificări pot apărea și în absența cardiomegaliei și hipertensiunii arteriale. Microscopic se evidențiază un exsudat bogat în proteine; alveolită hemoragică, descuamarea celulelor alveolare, infiltrație cu macrofage și proliferare fibroblastică care contribuie la realizarea pneumoniei uremice (7), septuri fibroase. În producerea acestor modificări, pe lîngă hipertensiunea arterială cu consecințele sale asupra inimii stîngi, mai intervin și retenția produșilor azotați care ar mări permeabilitatea capilară pulmonară, acidoza metabolică, retenția lichidiană prin supraîncărcare circulatorie, scăderea factorului III plachetar, a adezivității și agregării plachetare (7, 55). Plămînul uremic este reversibil în măsura în care insuficiența renală poate fi controlată.

BOLI ENDOCRINE

Diabetul zaharat se remarcă prin tendința la complicații pulmonare infecțioase specifice și nespecifice, fenomen care nu pare să fie în relație cu valorile glicemiei, ci cu perturbarea motilității funcției macrofagelor, metabolismul celular anormal, prezența corpilor cetonici, scăderea producției locale de acid lactic, deficiența vitaminică asociată și scăderea rezistenței tisulare datorită afectării vasculare.

Mixedemul produce tulburări la nivelul membranei alveolocapilare care pot fi evidențiate prin scăderea transferului CO și un răspuns scăzut la respirația în CO_2. Prima modificare s-ar datora îngroșării membranei alveolocapilare prin edem interstițial, iar a doua s-ar datora, fie unei hipoexcitabilități a centrului respirator față de CO_2, fie disfuncției mușchilor respiratori. După tratament, transferul CO se normalizează, pe cînd răspunsul ventilator la CO_2 rămîne nemodificat (3, 13, 33).

EFECTE PULMONARE ALE TRATAMENTULUI MEDICAMENTOS

Pe lîngă acțiunea utilă, medicația modernă poate genera o gamă largă de efecte secundare: toxice, alergice, mutagene etc. Efectele toxice sînt proporționale cu cantitatea de substanță acumulată în organism în timp ce reacțiile mediate imunologic nu depind de cantitatea administrată traducînd o stare de hipersensibilizare. Din totalul reacțiilor adverse la medicamente, reacțiile mediate imunologic reprezintă 10—20% (54). Un loc aparte îl ocupă sensibilizarea la medicamente, acestea indicînd un răspuns imunologic printr-un mecanism de haptenă, mediat mai frecvent umoral decît celular, realizînd aspecte clinice, biologice și radiologice variate. Astfel, nitrofurantoinul poate produce edem pulmonar (3, 23), infiltrate pulmonare (3, 23, 36, 54), revărsate pleurale (3, 54), astm, bronșic cu precipitine (38), manifestări însoțite de eozinofilie sanguină, avînd ca expresie morfologică alveolita alergică și care se remit la întreruperea drogului. Recent Schatz (44), a descris instalarea unei fibroze interstițiale difuze după nitrofurantoin asemănătoare celei produse de drogurile antineoplazice prin efect citotoxic. Manifestări pulmonare de hipersensibilizare mai pot produce: thiopentalul sodic (3), penicilina (3, 38), mecamylamina (3), sulfonamidele (14), vitamina B_{12} (3), hidroclorotiazida (49), sărurile de aur (2). Administrarea de hexametoniu este responsabilă de producerea unui edem pulmonar cronic urmat de fibroză pulmonară, realizînd *hexamethonium lung* (3), iar heroina poate induce edem pulmonar și fibroză pulmonară secundară granuloamelor de corpi străini produse prin reacția plămînului la filamentele de bumbac din haine sau particulele de tale, introduse în circulație în momentul injectării drogului (48).

Infiltrate pulmonare tranzitorii asociate cu eozinofilie sanguină, exsudat alveolar bogat în eozinofile și leziuni vasculare pot fi produse de: penicilină (3, 38), sulfamide (14), PAS, HIN (38), metothrexat (43), sărurile de aur, care pot realiza aspecte miliare (2, 46), infiltrate pulmonare bilaterale (53), reversibile la întreruperea tratamentului. Fenilbutazona și chinidina pot produce infiltrate pulmonare cu eozinofile tot prin mecanism de sensibilizare, reversibile la oprirea drogului (2).

Un sindrom asemănător bolii lupice, cu infiltrate pulmonare fugace și uneori fibroză pulmonară poate fi produs de hidralazine (3, 54), izoniazidă, alfa-metildopa, procainamidă (54); manifestările nu cedează totdeauna la oprirea tratamentului.

Tot prin hipersensibilizare, methysergidul (Deseril) poate induce o fibroză interstițială difuză (13), iar indometacinul poate produce astm bronșic (35). Pulberea de retrohipofiză sensibilizează plămînul prin anticorpi precipitanți cu apariția unui astm bronșic cu precipitine printr-o reacție Gell-Coombs de tip III (38). Aspirina este alergizantă mai ales la astmatici probabil prin mecanism imunologic indirect, activînd complementul care eliberează anafilatoxină prin alterarea receptorilor kininici pulmonari (38), iar cromoglicatul disodic pare implicat în producerea unei fibroze interstițiale (38). Incomplet explicată este reacția anafilactică semitardivă după disopiramidă (40). Antibioticele de tipul Colimicinei, Neomicinei au produs paralizii respiratorii prin blocarea transmisiei neuromusculare, efect observat și după Kanamicină și Streptomicină (29).

Drogurile antineoplazice, după administrare îndelungată, pot produce efecte secundare prin acțiune citotoxică și mai rar prin hipersensibilizare. Ele sînt reprezentate în cele mai multe cazuri de fibroza interstițială difuză, mai rar pneumopatia descuamativă cu apariția membrelor hialine. În cursul tratamentului cu bleomicină, Samuels (cit. de 32), relevă apariția membranelor hialine, fibroză interstițială, proliferări atipice ale celulelor alveolare și displazii ale epiteliului bronșic asociate cu insuficiență respiratorie severă, iar Sostman (45) observă efecte secundare la 2—46% din bolnavi în funcție de doză. Busulfanul (Citosulfan, Myleran) induce leziuni inflamatorii, atipia celulelor epiteliale bronhoalveolare, proliferare fibroasă interstițială, aspecte dificil de diferențiat de infiltratele leucemice. Leziunile precoce pot regresa la suprimarea drogului și administrarea de corticosteroizi, dar cele tardive își continuă evoluția și după întreruperea drogului (28, 45). Ciclofosfamida poate produce efecte asemănătoare Busulfanului, fără a fi stabilită o relație între cantitatea de drog administrată și modificările pulmonare (52). În cursul tratamentului cu metothrexat poate apărea o fibroză interstițială difuză (45), dar și infiltrate alergice cu eozinofilie sanguină (43). Pneumopatia interstițială descuamativă apărută în cursul tratamentului cu Busulfan, Endoxan, Bleomicină, metothrexat, hidantoină și hidralamină poate evolua cu sindrom de bloc alveolocapilar și ajunge în timp la fibroză pulmonară (5).

REACȚII PULMONARE POSTTRANSFUZIONALE

Barnard (cit. de 3) a sugerat că unele reacții pulmonare posttransfuzionale se produc printr-un mecanism de hipersensibilitate, confirmat ulterior de Ward și Jacob (24) care au demonstrat prezența de leucoaglutinine. Pentru diagnostic este sugestivă triada: transfuzie, febră și infiltrate pulmonare (25). Clinic reacția se manifestă prin febră, tuse, dispnee, tahicardie, uneori hipotensiune arterială sau șoc și rar insuficiență respiratorie severă. Examenul fizic sărac, contrastează cu modificările radiologice care constau din infiltrate nodulare multiple, localizate mai ales perihilar, uneori unilaterale, fără cardiomegalie și stază pulmonară. De cele mai multe ori sînt prezente leucoaglutininele (24, 25). În producerea acestor reacții a fost incriminat și sistemul HLA (4). Mecanismul apariției manifestărilor pulmonare nu este bine elucidat, dar s-ar părea că sînt o formă a pneumonitelor de hipersensibilizare. Complexele antigen-anticorp pot activa în cascadă complementul, iar kininele și C_5 pot fi responsabile de manifestările pulmonare și generale (24).

TOXICITATEA OXIGENULUI

Pe lîngă beneficiul evident pe care îl aduce oxigenoterapia, ea implică un risc pentru țesuturi și în primul rînd pentru plămîni (50). Concentrația la care oxigenul devine toxic depinde de mai mulți factori: vîrsta, starea de nutriție, starea endocrină, expunerile anterioare la oxigen sau alți oxidanți, boli supraadăugate, unele droguri (34). Apariția efectului toxic este în relație și cu presiunea la care se administrează oxigenul, administrarea în condiții hiperbare favorizînd acțiunea toxică (37). Intervalul de timp în care apar efectele toxice pare a fi invers proporțional cu concentrația oxigenului (50). Modificările morfopatologice constau din: atelectazie, edem, hemoragie alveolară, inflamație, depozite de fibrină, îngroșarea și hialinizarea membranei alveolare (34, 50). Leziunea inițială se produce în endoteliul capilar, cu exsudarea plasmei în interstițiu și alveole, aceasta fiind mult mai severă în cazul administrării oxigenului hiperbar. Surfactantul pulmonar poate fi alterat, favorizînd atelectaziile. Sînt afectate pneumocitele de tip I și celulele ciliate traheobronșice (31). Contribuția macrofagului alveolar nu este complet elucidată.

Acțiunea toxică a oxigenului se realizează prin producerea intracelulară a radicalilor de oxigen (peroxidul de oxigen, radicalul superoxid), care duc la peroxidarea lipidelor, depolimerizarea mucopolizaharidelor, oxidarea grupărilor sulfhidril cu inactivarea enzimelor și afectarea acizilor nucleici (50). Mecanismele de apărare împotriva activării oxigenului includ superoxiddimutaza (SOD), catalazele și peroxidazele, antioxidanți ca glutationul redus, alfa-tocoferolul (vitamina F) și acidul ascorbic. Radicalii de oxigen în exces care apar în hiperoxie depășesc mecanismele de apărare și produc efecte toxice, dar pe de altă parte induc creșterea SOD și a altor enzime protectoare, care contribuie la dezvoltarea toleranței la oxigen (50). Datele recente arată existența unei relații directe între toleranța la oxigen și creșterea activității enzimelor protectoare (51).

Sensibilitatea la oxigen este modificată de unele stări patologice și de expunerea la substanțe chimice. Astfel, hipertiroidia și febra (prin accelerarea arderilor) și disulfiranul cresc toxicitatea oxigenului, în timp ce hipotermia, vitaminele F și C oferă protecție față de oxigen, de unde și indicația administrării lor la bolnavii care primesc oxigen pe perioade mai lungi de timp.

BIBLIOGRAFIE

1. **Aach E., Kissane J.** — Mycosis fungoides with pulmonary and neurologic complications, Amer. J. Med., 1967, 42, 129—134.
2. **Autran P., Garbe L., Pommier De Santi P., Baralis G., Charpin J.** — Un cas d'accident rare de la chrysothérapie: une miliaire pulmonaire allergique, Rev. franç. Mal. Resp., 1978, 6, 2, 183—190.
3. **Baum G. L.** — Textbook of Pulmonary Diseases, Little, Brown and Company, Boston, 1974.
4. **Berceanu Șt.** — Hematologie clinică, Ed. medicală, București, 1977.
5. **Bonnard F., Catanzano G., Feiss P., Gay R.** — Pneumonie interstitielle desquamative, Poumon, 1976, 32, 3, 113—118.

25.

ALTE BOLI PULMONARE MAI RARE

25.1. AMILOIDOZA PRIMITIVĂ A APARATULUI RESPIRATOR

Definiție și frecvență. Spre deosebire de amiloidoza secundară, consecutivă unor procese inflamatorii sau supurative cronice, complicate cu degenerescența amiloidă a anumitor organe (ficat, splină, rinichi, suprarenale), amiloidoza primitivă a aparatului respirator este o afecțiune rară, de etiologie obscură, care se poate întîlni izolată sau asociată în cadrul unei suferințe sistemice.

Etiopatogenie. În accepțiunea actuală, radical diferită de cea clasică, apariția amiloidozei apare condiționată direct de patologia imunoglobulinelor; substanța amiloidă are o structură fibrilară (beta-lamelară plisată) (5), alcătuită din fragmente de lanțuri ușoare de imunoglobulină, în configurație spațială beta-proteică (9). În amiloidoza primară, secvența de aminoacizi este identică celei din porțiunea variabilă a lanțului L, pe cînd în amiloidoza secundară intră și o fracțiune proteică neimunoglobulinică. La microscopul electronic, depozitele de amiloid apar formate din aglomerări de fibrile lineare, rigide, neramificate, cu un diametru de 75—100 Å, rezultînd din liza unui precursor seric de proteină amiloidogenă. Structura fibrelor de amiloid este identică cu cea a extremității N-terminale VL a unui lanț ușor monoclonal de imunoglobulină, varianta lambda, ca și în unele proteine Bence-Jones; *in vivo*, clivajul segmentelor VL al lanțurilor ușoare s-ar produce la nivelul lisosomilor. Faptul că substanța amiloidă are o structură de natură imunoglobulinică, pe de o parte, prezența unei componente monoclonale în ser și de lanțuri L în urina celor mai mulți bolnavi de amiloidoză, pe de alta, creșterea numărului de plasmocite, ca și apariția celor mai precoce depozite de amiloid în proximitatea celulelor Kupffer, sugerează o anumită legătură patogenetică între producerea de amiloid și sistemul reticuloendotelial. Toate aceste argumente apropie amiloidoza primitivă de plasmocitom și explică de ce, astăzi, majoritatea autorilor încadrează amiloidoza, inclusiv cea bronhopulmonară, în patologia limfoidă — patologie care cuprinde numeroase entități morbide, atît maligne (plasmocitom, limfosarcom), cît și benigne, de tipul pneumopatiei interstițiale limfocitare (4) — toate susceptibile a se complica cu amiloidoza. Din punct de vedere patogenetic deci, amiloidoza — atît cea primară sistemică sau monoviscerală, cît și cea secundară, respectiv sistemică reactivă poate fi condiționată de numeroși factori patologici, cu însușirea potențială de a favoriza apariția substanței amiloide sub forma așa-numitelor beta-fibriloze, termen ce tinde a se substitui celui tradițional de amiloidoză (5). Astfel înțeleasă și definită ca o *discrazie imunocitară* din punct de vedere patogenetic și ca o *beta-fibriloză* din punct de vedere biochimic (16), amiloidoza primitivă se apropie de bolile sistemului reticulo-limfo-plasmocitar, imunoformator și capătă un cîmp de implicații clinico-terapeutice cu mult mai larg decît în patologia clasică. Ea poate apărea deci fie ca o suferință *idiopatică*, aparent *autonomă*, în absența oricărei alte boli microbiene, inflamatorii, supurative sau maligne — ca expresie a unei *discrazii imunocitare* — localizată de preferință în organele evitate de amiloidoza secundară (cord, plămîn, encefal, arborele traheobronșic, vezica urinară, piele, mușchi etc.); fie ca o amiloidoză sistemică reactivă, în urma unor procese cronice sau recurente (1), ce pot duce la perturbări în sinteza imunoglobulinelor, prin stimularea excesivă și prelungită a sistemului imunitar. Unele cercetări recente par a demonstra o anumită aptitudine a sistemului reticulo-endotelial nu numai în producerea, ci și în resorbția substanței amiloide — funcție îndeosebi activă la nivelul parenchimului pulmonar, ceea ce ar explica susceptibilitatea mai redusă a plămînului față de amiloid, decît cea a ficatului sau rinichiului (4).

Forme clinice. Amiloidoza primitivă a aparatului respirator se poate prezenta sub mai multe forme anatomoclinice care, într-o clasificare, în general acceptată (11), pot fi grupate în: a) Amiloidoza izolată a mucoasei traheobronșice, forma cea mai frecventă, evoluează uneori pînă la stadiul de traheobronhopatie osteoplastică. b) Amiloidoza pulmonară, cu 3 variante: una nodulară, izolată sau multiplă; a doua, circumscrisă, pseudotumorală și a treia, difuză, alveolo-septală. c) Amiloidoza vasculară, cu depuneri de amiloid în pereții arterelor pulmonare. d) Amiloidoza pleurală. e) Adenopatii mediastino-hilare, cu infiltrație amiloidă, cu sau fără determinări pulmonare asociate.

a) *Amiloidoza traheobronșică primitivă „solitară"*, limitată de obicei la arborele traheobronșic, apare de preferință la bărbații vîrstnici (peste 40—50 de ani), în antecedentele cărora figurează adesea unele procese inflamatorii supurative oro-faringiene, traheobronșice sau pulmonare.

Tablou clinic. Simptomatologia necaracteristică face diagnosticul, în stadiul inițial, greu de anticipat: tuse, expectorație muco-purulentă, hemoptizii, wheezing, dispnee de efort, uneori astmatiformă, cu alterarea progresivă a stării generale, și febra intermitentă. *Tabloul radiologic* este și el comun: condensare lobară sau segmentară cu sindrom atelectatic, prin stenoză bronșică, sindrom de lob mediu sau leziuni infiltrative, uneori, ca într-una din observațiile noastre, modificări radiologice minimale: o discretă fibroză peri- și infrahilară, cu cîteva elemente nodulare, aparent fibrozate, situate intercleidohilar (10). Examenul bronhoscopic reprezintă, în precizarea diagnosticului, un moment important;

el poate pune în evidență o infiltrație burjeonantă a mucoasei traheobronșice, de culoare cenușie, galbenă sau roză; alteori, ca în observația noastră, formațiuni papilomatoase sau polipoide, dispuse circular, pe o anumită porțiune a arborelui traheobronșic. Injectarea prealabilă cu roșu de Congo, colorînd în roz masa amiloidă, permite o delimitare mai netă a acesteia și ablația sa endoscopică (7). Bronhografia pune în evidență decalibrarea conductelor aeriene, eventual stenoza acestora. Uneori, amiloidul localizat la nivelul unui orificiu bronșic poate simula o formațiune tumorală malignă.

Alte investigații. Proba cu roșu de Congo dă, în această formă, rezultate inconstante, dubioase sau negative. Electroforeza serică, imunelectroforeza și determinarea cantitativă de imunoglobuline, pot da informații privind o eventuală discrazie imunocitară latentă.

Examenul morfopatologic din prelevatul bioptic este decisiv. La lumina polarizată, substanța amiloidă colorată cu roșu de Congo se caracterizează printr-o birefringență *verde smarald*, iar în lumină ultravioletă prin fluorescență roșie. Violetul de metil sau cristalul violet imprima depozitelor de amiloid o tentă roșie-cărămizie, thioflavina T, o fluorescență albastră. La examenul microscopic, amiloidul se găsește în submucoasă, la nivelul coriomului, pe care-l poate depăși, invadînd și erodînd uneori cartilajele bronșice. Examenul electronooptic și analiza histo-chimică pun în evidență structura beta-fibrilară menționată *(beta-pleated sheet structure)* și prezența de mucopolizaharide P.A.S. pozitive.

De obicei, biopsia se va face, pe cît posibil, din organul lezat, suspect de infiltrație amiloidă; dacă acest lucru nu este posibil, se recurge la biopsarea mucoasei rectale, gingivale, eventual biopsie cutanată, hepatică, renală, splenică sau intestinală. *Evoluția* amiloidozei traheobronșice este greu de anticipat; ea depinde de localizarea și extinderea procesului, precum și de gravitatea discraziei imunocitare *de fond*. Formele izolate, localizate, au, desigur, un prognostic mai bun decît cele sistemice. Supraviețuirea medie oscilează între 3—6 ani, putînd atinge însă 2 și chiar 3 decenii.

b) *Amiloidoza pulmonară*. Dintre cele trei variante menționate — cele mai multe încadrabile în amiloidoza imunocitară (5, 12, 13) — forma nodulară apare la examenul radiologic ca opacifieri inegale, de la cîțiva mm, pînă la macrofocare de 10—15 cm, de obicei net delimitate, rareori excavate și cu nivel de lichid, orientînd eronat diagnosticul către cancer sau tuberculoză (8). Adeseori, în masa formațiunilor nodulare, situate juxtapleural, pot exista microfocare calcifiate. Amiloidoza pulmonară se asociază uneori cu adenopatii hilare sau cu o pneumopatie interstițială (4). Simptomatologia este, în general, săracă și necaracteristică: tuse spastică, spută mucopurulentă, uneori cenușie, mici hemoptizii, fondul unei stări generale, relativ bune (3).

Amiloidoza pulmonară circumscrisă cu imagini radiologice de focare rotunde sau ovoide, izolate sau multiple, poate simula pînă la confuzie, un proces malign primitiv sau metastatic. În consecință, nu rareori, în absența unui diagnostic de certitudine, indicația terapeutică oscilează între radioterapie, exereză sau expectativă.

Forma difuză, alveolo-septală de amiloidoză pulmonară, de obicei *esențială*, deci primitivă, se poate asocia cu multiple alte localizări extrapulmonare viscerale, inclusiv cardiace sau cu macroglobulinemia Waldenström. Substratul morfopatologic constă în infiltrația amiloidă interstițială a plămînului, cu îngroșarea pereților alveolari și tulburări de difuziune alveolo-capilară, a căror manifestare clinică este dispneea. Aspectul radiologic, reticulomicronodular, similar tuberculozei miliare, respectă însă vîrfurile și, în general, lobii superiori (15). Fără expresie stetacustică, fără depuneri de amiloid în ficat, rinichi sau splină și de cele mai multe ori fără vre-un proces supurativ cronic în anamneză, această formă se depistează tardiv sau autoptic. În unele cazuri, rare, diagnosticul poate fi facilitat de o disglobulinemie monoclonă IgG-lambda, fapt care nu face însă prognosticul mai favorabil (2). Această constatare este valabilă și pentru amiloidoza arterelor pulmonare, care poate rămîne mult timp latentă clinic și fără expresie radiologică.

Asupra mijloacelor de investigație și diagnostic — în principiu aceleași pentru toate formele de amiloidoză — menționate la localizarea traheobronșică, nu revenim. Cînd imaginea radiologică are aspect tumoral este indicată o toracotomie exploratorie.

Tratamentul amiloidozei aparatului respirator nu poate fi, în absoluta majoritate a cazurilor, decît paleativ și inoperant; amiloidoza sistemică este *invariabil fatală* (5). Durata de supraviețuire oscilează între 4—14 luni; este deci comparabilă celei din cancerul bronșic. Cu toate acestea, sînt citate unele remisiuni spontane; la fel, se pot obține rezultate tranzitorii, în formele traheobronșice solitare, accesibile examenului și ablației endoscopice sau chirurgicale. Recidive sînt întotdeauna posibile, iar complicațiile nu se pot exclude. În cazuri izolate s-a recurs la chirurgia plastică, după toracotomie, pentru depozite de amiloid localizate pe trahee și bronhii, cu rezultate modeste.

În formele difuze, sistemice, au fost utilizate citostatice, corticoizi, imunosupresoare sau antipaludice de sinteză — cu rezultate controversate sau direct mediocre. Încercările recente cu droguri citotoxice de tipul Chlorambucilului (5, 14) sau dimethyl-sulfoxid-ul (6) nu pot fi considerate ca suficient de solid fundamentate.

În plus, va trebui să se țină seama de faptul că bolnavii cu amiloidoză suportă cu dificultate unele tonicardiace (digitala) și diureticele — care vor trebui administrate cu prudență, ca și hormonii corticoizi, care pot, uneori, accelera depunerea de substanță amiloidă. Pentru aceasta unii autori îi contraindică formal.

25.2. MICROLITIAZA ALVEOLARĂ A PLĂMÎNULUI (M.A.)

Definiție. M.A. este o afecțiune rară, cu caracter adesea familial, a cărei principală particularitate anatomoradiologică constă în prezența de concrețiuni calcare (microliți, calculi sau calcosferite) în alveolele pulmonare. Deși semnalată de aproape o jumătate de secol (Puhr, 1933), nu s-au publicat pînă acum, în literatura de specialitate, decît 150—200 de cazuri și după cîte știm, singura observație din țara noastră este aceea provenită din Clinica de pneumoftiziologie din Cluj (20).

Etiopatogenia bolii este încă necunoscută. Frecvența sa mai mare la membrii aceleiași familii, adesea consemnată, face probabilă intervenția unui factor genetic (23); transmiterea sa pare a fi autosomică recesivă (18). A fost de asemenea incriminată inhalarea de pulberi nocive — prezentă în anamneza unor bolnavi, total absentă însă la cei mai mulți. S-a crezut, la un moment dat, că microliții ar fi constituiți de fapt din fungi calcificați — ipoteză curînd demonstrată ca inexactă. Nici dereglările de metabolism al calciului și nici o disfuncție a paratiroidelor n-au putut fi puse sistematic în evidență.

Vîrsta bolnavilor oscilează larg, de la prematuri (17) la vîrstnici.

Morfopatologie. În alveolele pulmonare se constată mici concrețiuni calcare sferoidale, alcătuite dintr-o matrice proteică ce conține mucopolizaharide P.A.S. pozitive și substanțe minerale diverse: Ca (sub formă de fosfat și mai puțin carbonat), Ph, Fe, Na, K și Mg (pînă la 82% din ponderea totală a microliților) fără metale exogene. Aceste concrețiuni seamănă cu *corpora amilacea* și ocupă pînă la 80% din totalul alveolelor pulmonare, în cele 2/3 inferioare, mai ales, cu, sau fără fibroză interstițială asociată. Reacția celulară din jurul microliților, de obicei monomorfă, formată din mari celule mononucleate sau celule gigante, este interpretată ca o simplă reacție nespecifică, de corp străin (26).

Tabloul clinico-radiologic. În stadiul său de debut, boala rămîne asimptomatică din punct de vedere clinico-funcțional, ceea ce explică depistarea sa adesea fortuită. După ani de zile, apar: dispneea progresivă — prin restricție și rigiditate pulmonară — tuse de obicei seacă, uneori puțin productivă, cianoză, policitemie, cord pulmonar cronic și finalmente, insuficiența cardio-respiratorie. Examenul stetacustic este negativ chiar în stadiile mai avansate; uneori sînt prezente raluri crepitante la baze, degete hipocratice, PNO spontan, eventual eliminarea de concrețiuni calcare în spută (19, 22). Examenul radiologic reprezintă un element de bază în orientarea diagnosticului, descoperind în ambele cîmpuri pulmonare elemente micronodulare (0,5 mm D), de intensitate supracostală *minerală*, mai numeroase la baze, uneori cu tendință la confluență și formare de zone dense estompînd adesea silueta cardiacă; destul de caracteristic apare un lizereu pleural opac care conturează limitele plămînului și scizurile.

Diagnosticul sugerat de aspectul radiologic, de sticlă mată *ground glass* (21) și argumentat de contrastul dintre tabloul radiologic încărcat și simptomatologia clinică adesea minoră, se confirmă histologic, prin biopsie. De obicei confuzia se face, în 50% din cazuri, cu tuberculoza, respectiv *granulia rece* calcificată; în rest, depistarea se face ocazional (8).

Evoluția este lent progresivă, putînd dura ani și chiar decenii, pînă la 40 de ani (27). Nu există un tratament specific; ca paliativ și cu rezultate temporare, se recomandă corticoterapia.

25.3. LUESUL PULMONAR

Întrucît luesul este încă departe de a fi eradicat, cunoașterea sa, cel puțin ca alternativă ipotetică de diagnostic diferențial în pneumologie, merită o succintă trecere în revistă. Localizările pulmonare sînt cu totul rare în cursul perioadei secundare și terțiare a bolii.

Tablou clinic. Autorii mai vechi fac mențiune asupra unor determinări bronho- și pleuropulmonare ce apar în cadrul perioadei secundare a luesului: bronșita secundară cu febră luetică, leziuni fibroase peribronșice și perivasculare, pneumopatii postexantem rozeolic, catar luetic al vîrfurilor pulmonare, pleurezie rozeolică — toate, entități controversate și discutabile, din care s-a păstrat, în unele tratate, o așa-zisă bronșită luetică secundară, care nu are nimic caracteristic. Se știe însă că gravitatea infecției luetice rezidă în manifestările sale viscerale tardive, care survin în cursul perioadei terțiare, la intervale extrem de variabile, de la cîteva luni, la 2—3 și chiar 4 decenii, după contaminare, cînd apar și leziunile bronhopulmonare. Ele se pot prezenta sub următoarele *forme clinice:* a) goma pulmonară; b) pneumonia cronică interstițială sau indurativă; c) infiltrația lobară difuză — pneumonia albă.

a) *Gomele pulmonare* pot fi izolate sau multiple, de dimensiuni ce variază de la leziuni micronodulare (lues miliar), pînă la forme gigante (10—15 cm D), și atîta timp cît nu exercită vreo compresiune pe organele din jur și nu se excavează, ele pot evolua latent, cu o stare generală surprinzător de bună (31). Simptomatologia clinico-funcțională, în formele manifeste, rămîne mult timp destul de banală: tuse moderată, inițial seacă, apoi, pe măsură ce goma se ulcerează și excavează, ea devine productivă, cu spută mucopurulentă, uneori hemoptoică (phtisis luetica cavernosa); rareori febră ridicată, de obicei subfebră și alterarea treptată a stării generale. În unele cazuri rare, cînd dimensiunile gomei depășesc anumite limite, se adaugă, în raport cu topografia acesteia, dureri toracice. Dacă leziunea se excavează, suprainfectează și evacuează pe cale bronșică, apare un sindrom supurativ, cu spută abundentă, purulentă, fetidă și eliminare de sfacele pulmonare, simulînd o supurație parenchimatoasă, de tip abces pulmonar. Alteori, atunci cînd goma situată juxtapleural se lichefiază și se deschide în pleură, poate duce la apariția unui PNO spontan.

Examenul stetacustic în goma pulmonară, înseosebi în cea izolată și necomplicată — rămîne nerevelator și de cele mai multe ori confuzia se face cu o cavernă tuberculoasă sau cu un abces pulmonar. Există însă și o formă pseudoneoplazică de gomă, cu contur neregulat, în contiguitate cu hilul, ca stare generală mai mult sau mai puțin alterată, tuse rebelă și spute hemoptoice. Eroarea de diagnostic este cu atît mai ușor posibilă, cu cît examenul bronhoscopic pune în evidență o bronhie deformată, comprimată și rigidă, iar examenul histopatologic, celulele limfoplasmocitare care nu confirmă, dar nici nu exclud o proliferare malignă.

În această formă pseudoneoplazică, se includ manifestările luetice care se traduc radiologic printr-o lobită retractilă, cu obstrucție bronșică și atelectazie, lobară sau chiar a întregului plămîn (hemitorace opac), aspect realizat de obicei de așa-numitul sifilom difuz al plămînului (28).

La examenul radiologic, goma luetică apare ca o opacifiere rotundă, compactă, omogenă, relativ bine conturată, cu diametrul de cîțiva cm, uneori cu o clarefiere centrală (goma ramolită). Aspectul este acela de focare rotunde, izolate sau grupate, localizate în unul sau ambii plămîni, situate în cele 2/3 medio-inferioare — respectînd vîrfurile, de preferință juxta-hilar și mai ales de partea dreaptă.

b) *Pneumonia interstițială sau indurativă cronică*, cea de-a doua formă, cu mult mai frecventă decît goma, este prin excelență insidioasă, prelungită, putînd evolua torpid ani de zile, sub falsa aparență a unei bronșite inofensive, fără febră, cu tuse persistentă sau recurentă, însă de obicei seacă și fără acuze supărătoare. După un interval care poate dura uneori 10—15 ani, tusea devine productivă, mucopurulentă, eventual hemoptoică, apare febra sau subfebra și acuzele se intensifică: tuse spastică, dispnee și cianoză. Chiar și atunci însă, starea generală, vizibil alterată, contrastează cu paucitatea manifestărilor stetacustice: un murmur vezicular diminuat și izolate raluri sibilante. La examenul radiologic apar leziuni condensante în focare, medio- sau macronodulare, de obicei în lobii inferiori, mai ales în regiunea infrahilară dreaptă, pe fondul unor trame fibroase stufoase, iradiind din hil, către baza plămînului, sub formă triunghiulară, cu vîrful în hil, realizînd astfel *un frumos desen dantelat* (34). Prin retracția fibroasă care se extinde treptat, apar ectazii bronșice de diverse forme și calibre, iar regiunea peri- și infrahilară se transformă, prin intersecția tramelor fibroase, într-un adevărat *cuib de viespi* (34).

Cele două forme clinice menționate, goma și pneumonia interstițială, individualizate pe criterii prevalent morfopatologice, nu se pot separa nici clinic, nici radiologic; de cele mai multe ori, ele se asociază. Rezultă tablouri radiologice complexe, heteromorfe, în care, pe lîngă gome de diferite forme și mărimi, apar procese pneumonice, de la *paucilobulare*, pînă la prinderea unui lob, fibroză interstițială și zone de atelectazie, trame peribronhovasculare, stenoze și ectazii bronșice, simfize și festoane pleurale, emfizem *atrofic și hipertrofic*. Mascate de aceste opacifieri pleuropulmonare, unele gome luetice, cu contur estompat, pot ușor scăpa la un examen de rutină și tot tabloul radiologic poate fi interpretat ca o fibroză difuză postpleuropneumopatie nespecifică; și aceasta cu atît mai mult, cu cît starea generală rămîne, multă vreme, relativ bună. Discrepanța dintre semnele fizice, inclusiv tabloul radiologic și starea generală, este menționată de numeroși autori care o consideră tipică pentru lues, îndeosebi ca indiciu diferențial cu tuberculoza (5).

c) *Infiltrația lobară difuză* (pneumonia albă eredosifilitică) capitol de pediatrie sau patologie neonatală, nu intră în cadrul preocupărilor noastre în acest tratat de medicină internă. Vom menționa doar că, ea a devenit rarisimă, chiar și în țările cu endemie relativ severă de lues.

Diagnosticul de certitudine în luesul pulmonar se lovește de dificultăți adesea insurmontabile. După cum s-a putut vedea, o simptomatologie clinico-radiologică tipică nu există și uneori, chiar și examenul anatomopatologic poate fi neconcludent (îndeosebi, în formele vechi, masiv remaniate). O singură seroreacție pozitivă nu este o probă sigură că și leziunile pulmonare sînt de aceeași natură, după cum, o seroreacție negativă nu exclude substratul specific al leziunilor. Un luetic poate avea un focar rotund intrapulmonar asemănător unei gome, de o cu totul altă etiologie decît luetică; intră în discuție, în acest caz: o tumoare solidă benignă, cu chist hidatic, un cancer bronhopulmonar și mai puțin, un infiltrat Assmann sau un tuberculom, un infarct pulmonar, abces pulmonar, infiltrat Löffler sau aspergilom. Nici proba terapeutică nu poate fi considerată ca infailibilă: nici dispariția unei leziuni pulmonare după o cură antiluetică nu este un argument peremptoriu pentru lues, nici persistența acestei leziuni nu-l infirmă categoric.

Se știe că seroreacțiile pozitive (Wassermann, Kahn, Meiniche) nu sînt patognomonice pentru lues; ele pot apărea și în alte afecțiuni spirochetozice și în unele viroze. Există chiar o formă de bronhopneumonie pseudoluetică, cu reacție Wassermann pozitivă (Franconc-Hegglin), care nu este chiar rară și pe care am întîlnit-o și noi, îndeosebi în sezonul rece și în *infecții de grup*. Ea are un debut insidios și o durată de cîteva săptămîni sau luni. Ca simptomatologie: subfebră, tuse seacă, raluri buloase mari; la examenul radiologic, opacifieri *în pete și benzi* (32), iradiind din hil. Seroreacțiile pentru lues sînt pozitive și evoluează relativ paralel cu leziunile pulmonare.

Este așadar nejustificat să se instituie tratamentul antiluetic, bazat numai pe aspectul radiologic și o seroreacție pozitivă. Ocazional, leziunile traheobronșice pot fi confirmate endoscopic și bioptic. O leziune parenchimatoasă solidă poate fi biopsiată sau rezecată prin toracofomie exploratoare suspectîndu-i-se natura malignă și să se constate astfel, în cazuri cu totul excepționale, că în fond, este vorba de o gomă luetică. Din experiența noastră, pe o cazuistică de aproximativ 2 000 de observații de cancer bronhopulmonar, cunoaștem un singur caz de acest fel. Atunci cînd goma este abcedată, diagnosticul este și mai anevoios, deoarece tratamentul antibiotic atenuează simptomatologia, fără să informeze asupra substratului morfopatologic specific.

În concluzie, diagnosticul de lues pulmonar se face *per expectationem, per exclusionem și ex juvantibus* (37): la o anamneză pozitivă, dacă eventual se asociază stigmate luetice, seroreacții repetate pozitive (minimum 3 luni) (32), un tablou clinicoradiologic, cît de cît evocator și resorbția sau regresia leziunilor pulmonare sub tratament, paralel cu negativarea reacțiilor serologice.

Tratamentul este cel antiluetic: drogul de elecție este penicilina; se știe că *Treponema pallida*, ca și streptococul β-hemolitic și pneumococul, posedă inaptitudinea genetică de a deveni rezistentă față de penicilină. Uneori, din cauza suprainfecțiilor repetate, devine necesară excizia chirurgicală (30).

25.4. FACOMATOZELE PULMONARE

Definiție și istoric. Facomatozele sînt neurodisplazii ectodermice congenitale, cu un pronunțat potențial de malignizare. Ele se caracterizează prin: a) pete pigmentare pe tegumente și mucoase; b) malformații tumorale cu potențial malign variabil; c) posibila coexistență a mai multor anomalii congenitale cutanate, retiniene sau altor organe (39). F. P. sînt determinări cu aceeași patogenie, neurodisplazică, apărînd la nivelul aparatului respirator, în cursul facomatozelor. Termenul de facomatoze (van der Hoewe) (45) de proveniență greacă, echivalent celui de naevus, din latină — sugerează o leziune cutanată, sub formă de pată lenticulară. Sînt îndeosebi evocatoare de F.P. anomaliile neuroectodermice (tegumente, sistem nervos, retină), asociate cu formațiuni tumorale neurogene, situate de obicei în mediastinul posterosuperior sau cu fibroza interstițială difuză, de tipul *honeycomb lung* (fagure de miere).

Patogenia este incomplet cunoscută. Marea majoritate a displaziilor facomatoase au un caracter eredofamilial, genopatic (47, 48). Tulburările inițiale, localizate la nivelul crestei neurale, apar încă din viața embrionară (către sfîrșitul primei luni) — și cu cît sînt mai precoce, cu atît consecințele sînt mai grave. Displaziilor neuroectodermice li se adaugă cele mezodermice și mezenchimatoase, toate susceptibile de malignizare. Anomaliile neuroectodermice se traduc prin proliferări gliale sau schwannoame; cele mezodermice, prin tumori vasculare, fibroame sau fibroze sistematizate.

Entități clinice încadrabile în facomatoze: 1) Neurofibromatoza Recklinghausen; 2) scleroza tuberoasă Bourneville; 3) angiomatoza encefalo-trigeminală Sturge-Weber; 4) angiomatoza retinocerebeloasă v. Hippel-Lindau.

Cea mai frecventă și mai importantă din punct de vedere clinic este *neurofibromatoza Recklinghausen,* ale cărei particularități sînt schițate mai jos.

Tabloul clinic polimorf, rezultă din asocierea mai multor elemente:

a) Sindrom cutanat constînd din nevi pigmentari plani sau sesili; tumorete cutanate de tipul *molluscum pendulum;* pigmentație de aspect lentigo; pete *café au lait* dispuse metameric la nivelul toracelui; tumori superficiale sau profunde situate de-a lungul traiectelor nervoase;

b) sindrom neurologic periferic: schwannoame intra- sau extraviscerale, iar la nivelul sistemului nervos central: formațiuni gliomatoase, circumscrise sau difuze, asociate deseori cu tulburări psihice, tulburări de comportament sau debilitate mintală;

c) eventuale determinări oculare: glioame ale chiasmei sau ale nervului optic, neurofibromatoză a tractului uveal, rareori facome retiniene;

d) deformări osoase — osteoporoză, osteomalacie, dereglări neuroendocrine diencefalohipofizare și tiroidiene, tulburări metabolice (de fosfor și calciu) și anomalii vasculare;

e) formațiuni tumorale intratoracice: tumori neurogene ale mediastinului postero-superior, cu punct de plecare în nervii rahidieni sau lanțul simpatic, sediu extrapleural și localizare predilectă de partea dreaptă; în cazuri rare, tumoarea poate lua naștere dintr-un nerv toracic sau dintr-o ramură a pneumogastricului (de obicei în stînga), din frenic, recurent, nervi cardiaci sau plexurile peribronșice.

Din punct de vedere clinic, apariția și evoluția neurinomului toracic este de obicei asimptomatică, iar depistarea se face ocazional. Atunci cînd există, simptomatologia este frustă, necaracteristică, extrem de lent progresivă: tuse seacă, dureri toracice moderate și uneori dispnee puțin marcată, în formațiunile mai voluminoase. În cazuri cu totul sporadice: sindrom Claude Bernard-Horner, hipocratism digital sau revărsat pleural; disfagia lipsește, iar staza venoasă, disfonia și compresiunea bronșică sînt rarisime.

Examenul radiologic al neurofibromului mediastinal pune în evidență o opacifiere rotundă, sau ovoidă, densă, omogenă, compactă, unică de obicei și localizată în dreapta excepțional multiplă, situată înapoia planului cardio-aortic și neinfluențată de mișcările respiratorii. Din postero-anterior, opacifierea se află în contact cu mediastinul, din profil ea se proiectează pe coloană. Adesea se pot pune în evidență și leziuni osoase, sub formă de eroziuni ale coastelor sau vertebrelor și chiar tasări vertebrale.

Diagnosticul este relativ ușor, atunci cînd coexistă semne cutanate sau neurologice de neurofibromatoză și destul de dificil, dacă ele sînt atenuate sau absente. În astfel de cazuri, încadrarea unui neurinom aparent solitar, în boala Recklinghausen, capătă o importanță deosebită, deoarece aproximativ 50% din neurinoamele ce apar în cursul neurofibromatozei, se malignizează, pe cînd cele solitare se malignizează extrem de rar.

Ca investigații suplimentare: pneumomediastinul, PNO diagnostic, pleuroscopia, puncția-biopsie transtoracică sînt de puțin folos practic.

Există și formațiuni tumorale neurogene intratoracice, unice sau multiple, de dimensiuni, în general, reduse și localizate de preferință la nivelul lobului drept (44). Ele rămîn asimptomatice și se descoperă fortuit. Evoluția lor este de obicei benignă, cu o rezervă pentru formațiunile multiple, pe fond de neurofibromatoză și îndeosebi atunci cînd în anamneza apropiată există o intervenție chirurgicală, pentru o altă tumoare neurofibromatoasă; în aceste cazuri pot apărea metastaze sarcomatoase.

Diagnosticul diferențial se va face cu: anevrismul aortic, cancerul pulmonar primitiv și îndeosebi metastatic, formațiuni chistice dermoide sau bronșice, eventual chist hidatic, limfosarcom, limfangiom, abces rece pottic, meningocel intratoracic; chisturi paraesofagiene, condrom, fibrom mediastinal, fibrosarcom etc.

Formațiunilor tumorale neurogene li se pot asocia fibroza interstițială difuză a plămînului, constînd în transformarea fibromatoasă și micropolichistică a plămînului, respectiv *plămînul în fagure de miere*. Simptomatologia este în acest caz mai bogată: dispnee de efort, cianoză, disfuncție ventilatorie de tip restrictiv, bloc alveolo-capilar și hipoxie, cu desaturare oxihemoglobinică, fără hipercapnie și diminuarea complianței (54).

Evoluția lentă însă inexorabilă, duce către insuficiență cardiorespiratorie, prin cord pulmonar cronic și asfixie, în decurs de 5—10 ani.

Tratament. În formațiunile tumorale neurogene radioterapia este ineficace; la fel substanțele antimitotice. În ceea ce privește tratamentul chirurgical, opiniile sînt contradictorii, deoarece nu rareori s-a constatat malignizarea postoperatorie a unor tumori neurogene ce apar în cursul bolii Recklinghausen. Uneori chiar și o simplă biopsie a fost incriminată în malignizarea unei tumori, pînă atunci clinic benignă.

Modificările pulmonare în cursul *sclerozei tuberoase* Bourneville au tot aspectul de fibroză interstițială difuză, primitivă, sistematizată, exprimat printr-un desen reticulonodular bilateral, simetric, cu evoluție către plămînul *în fagure*. Boala este congenitală și este caracterizată prin prezența de tumori și malformații cerebrale viscerale și cutanate, iar clinic prin epilepsie ce apare după naștere, și întîrziere mintală. În angiomatoza encefalo-trigeminală Sturge-Weber, modificările pulmonare extrem de rare (5—10%) se prezintă ca malformațiuni angiomatoase sau chistice și în cazuri cu totul excepționale, ca proliferare sistemică fibroangiomatoasă sau/și miomatoasă. Boala este caracterizată prin existența unui nev cutanat vascular, de obicei unilateral în teritoriul trigemenului, asociat cu un hemangiom al cortexului cerebral de aceeași parte; clinic se manifestă prin hemipareză sau hemiplegie, epilepsie, uneori exoftalmie, angioame retiniene, întîrziere mintală; calcificări liniare ale cortexului, uneori vizibile radiologic.

În facomatoza von Hippel-Lindau nu s-au semnalat pînă în prezent determinări pulmonare.

BIBLIOGRAFIE

1. **Anastasatu C., Jemma I., Girda Fl., Maager P.** — Frecvenţa şi semnificaţia actuală a amiloidozei în tuberculoza pulmonară, Prob. Tbc., vol. II, Ed. Acad. R.P.R., 1960, 171—175.
2. **Arnaud A., Garbe L., Morel M., Blanc M., Chardin J.** — Amyloïdose pulmonaire diffuse: dysglobulinémie monoclonale IgG-lamda associée, Rev. franç. Mal. resp., 1977, vol. V, 4, 456—457.
3. **Chaninian P., Israel L., Kalifat L., Berault L., Monod L.** — Nodule amyloïde solitaire du poumon (à propos d'un cas), Rev. franç. Mal. resp., 1974, vol. 4, 6—7, 626—636.
4. **Cordier J. F., Kalb C. J., Fidoux A., Loire R., Touraine R.** — Amiloidose pulmonaire. Evolution suivie 14 ans d'une forme nodulaire multiple excavée, Rev. franç. Mal. Resp., 1980, vol. VIII, 1, 287—296.
5. **Glenner G. G.** — Amyloid Deposite and Amyloidosis. The Fibrilloses, New Engl. J. Med., 302, 1 283—1 292 a. 1 333—1 343, June, 1980.
6. **Isobe T., Osserman E. P.** — Pattern of amyloidosis and their association with plasma cell dyscrasia, monoclonal immunoglobulins and Bence-Jones proteins, New Engl. J. Med., 1974, 290, 473—477.
7. **Laxy P. şi colab.** — L'amyloidose tracheo-bronchique primitive (à propos de deux observations originales). Rev. franç. Mal. resp., 1973, vol. I. 3, 463—480.
8. **Moldow R. W., Bearman S., Edelman H. M.** — Pulmonary amyloidosis simulating tuberculosis, Amer. Rev. resp. Dis., 1972, 105, 114—117.
9. **Pauling L., R. R. Corey** — Configuration of polypeptide chains with favored orientations around single bonds: two new pleated sheets, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A., 1951, 37, 729—740.
10. **Popescu M., Mihaiu V.** — Amiloidoză traheală probabil primitivă. Comunicare U.S.S.M., Secţia ftiziologie, Cluj, 14. 04. 1979.
11. **Prowse C. B.** — Amyloidosis of the lower respiratory tract, Thorax, 1958, 13, 308—320.
12. **Prowse C. B., Elliot R. I. K.** — Diffuse tracheo-bronchial amyloidosis: a rare variant of a protein disease, Thorax, 1963, 18, 326—333.
13. **Rubinow A., Celli B. R., Cohen A. S., Rigden B. G., Brody J. S.** — Localized amyloidosis of the lower respiratory tract, Amer. Rev. Resp. Dis., 1978, 118, 603—611.
14. **Warren E., Grupp E., Sudesh A., Makker A., Julie R. Ingelfinger** — Chlorambucil treatement of frequently relapsing nephrotic syndrome, New Engl. J. Med., 1976, 295, 746—749.
15. **Zadek I.** — Die Differentialdiagnose der Lungenkrankheiten, Georg Thieme Verlag, Leipzig, 1948.
16. * * * Pathogenesis of amyloid disease (Editorial), Brit. med. J., 1979, 1, 216.
17. **Caffre P., R. Altmen** — Pulmonary Alveolar Microlithiasis occuring in premature Twins. J. Ped. abstract, Amer Rev. resp. Dis., 1966, vol. 94, 1, 150.
18. **Charpentier Le şi colab.** — Microlithiase alvéolaire pulmonaire chez l'enfant, Rev. franç. Mal. resp., 1980, vol. 8, 1, 3—10.
19. **Crofton J., Douglas A.** — Respiratory Disease, Blackwell Scientific Publications Oxford—Edinbourgh, 1971.
20. **Cuparescu P., Papilian V. V., Hica L.** — Microlitiaza alveolară pulmonară, Ftiziologia, 1973, 4, 435—441.
21. **Finkbiner B. M., Decker P. J., Cooper D. A.** — Pulmonary alveolar microlithiasis, Amer. Rev. Tuberc., 1957, vol. 75, nr. 1, 122—132.

51. **Ravault P., Pont M.** — Les formes thoraciques de la maladie de Recklinghausen, J. med. Lyon, 1949, 289.
52. **Rodriguez C., Brito V., Potenza L.** — Tumeurs neurogènes du médiastin posterieur, Dis. chest., 1951, **19**, 6, 690.
53. **Santy P., Galy P., Touraine R., Ygonat J.** — Neurinomes intrapulmonaires, J. franç. chir. Thor., 1953, **8**, 5, 490.
54. **Stack B., Grant H. R., Irvine I. B. W., Moffat M. A.** — Idiopatic diffuse interstitial lung disease. A review of 42 cases, Amer. Rev. resp. Dis., 1965, **92**, 939.

25.5. BRONHOPNEUMONIA SUBACUTĂ HILIFUGĂ CU REACȚIA BORDET-WASSERMANN POZITIVĂ

Bronhopneumonia subacută hilifugă cu seroreacția Bordet-Wassermann pozitivă, cunoscută și sub denumirea de sindromul Fanconi-Hegglin, este o afecțiune descrisă în anul 1940, care se caracterizează prin asocierea constantă a unei pneumonii sau bronhopneumonii cu o seroreacție Bordet-Wassermann pozitivă.

Etiopatogenia afecțiunii nu este cunoscută. Pe baza observațiilor clinice și bacteriologice s-a emis ipoteza prezenței unui virus, care nu a fost pînă în prezent identificat. În sprijinul acestei ipoteze pledează caracterul deseori epidemic al acestei afecțiuni.

Rossier (5), bazîndu-se pe faptul că la o serie de subiecți purtători, sănătoși clinic, în timpul unor epidemii seroreacția Bordet-Wassermann este pozitivă, emite părerea că este necesară și o predispoziție individuală specială care ar consta în existența unui teren alergic.

De altfel, cei mai mulți dintre bolnavi cu sindrom Fançoni-Hegglin posedă bogate antecedente alergice.

După Hegglin (3) pozitivitatea reacției Wassermann s-ar datora existenței în sînge a unei anumite fracțiuni proteice.

Tabloul clinic este necaracteristic. Atît la copii, cît și la adulți cu antecedente alergice sau cu bronșite recidivante, debutul este lent și progresiv, simulînd o infecție tuberculoasă.

De obicei, bolnavii prezintă un catar nazal persistent, tuse, stări subfebrile, anorexie, astenie, scădere în greutate și o alterare progresivă a stării generale.

După o perioadă ce durează între 10—20 de zile, simptomele clinice de mai sus devin mai accentuate, luînd aspectul caracteristic al unei afecțiuni bronhopulmonare: rinoree foarte accentuată, stare subfebrilă, tuse chinuitoare, expectorație abundentă mucoasă sau muco-purulentă, raluri subcrepitante, crepitante, ronflante și sibilante răspîndite pe întreaga arie pulmonară și extremități reci și cianotice.

La examenul radiologic, se constată diferite aspecte de pneumonie lobară sau pseudolobară, bronhopneumonie miliară și o infiltrație hilifugă cu focare inflamatorii parahilare.

Examenele de laborator sînt caracteristice infecțiilor bronhopulmonare: creșterea V.S.H., hiperleucocitoză cu neutrofilie, oligurie, modificări ale sedimentului urinar (hematurie microscopică, proteinurie discretă). În afară de aceste modificări, semnul caracteristic și patognomonic al bolii este existența concomitentă și a unei sero-reacții Bordet-Wassermann pozitivă.

Evoluție și prognostic. În majoritatea cazurilor, afecțiunea evoluează timp de cîteva săptămîni, după care survine o vindecare clinică și biologică completă. Prognosticul este favorabil, în afară de unele cazuri în care alte afecțiuni sau diferite tare organice duc la complicații agravante.

Tratament. În lipsa unui tratament etiologic, bolnavii beneficiază în mare măsură de o medicație simptomatică, care are ca obiectiv atît amendarea diferitelor tulburări, cît și prevenirea unor complicații care ar putea întîrzia vindecarea bolii sau agravarea ei.

Majoritatea autorilor (1, 3, 5) sînt de părere că administrarea zilnică de 2—3 g tetraciclină poate conduce la scurtarea evoluției clinice, cît și la prevenirea complicațiilor. În timpul administrării acestor antibiotice este absolut necesară prevenirea dezvoltării unei flore micotice, mai ales la nivelul oro-farinxului. În acest sens se va prescrie bolnavului antifungice: Stamicin drajeu a 500 000 U.I. 3—5/zi sau Mycostatin; Nystatinum, vitamine din grupul B și o alimentație variată capabilă să mențină la nivelul tubului digestiv și în special în oro-farinx o reacție alcalină.

BIBLIOGRAFIE

1. **Fanconi G.** — Pseudoluetische, hilifugale Bronchopneumonie des heruntgengekommenen Kindes, Schweiz. med. Wschr., 1936, 66, 821.
2. **Feighin M.** — Lexicon de simptome și sindroame, Ed. medicală, București, 1967.
3. **Hegglin R.** — Das Wassermann-pozitive Lungeninfiltrat, Zbl. ges. Radiol., 1941, 33, 497.
4. **Leiber B., Olbrich G.** — Die klinischen Syndrome, vol. I, Urban-Schwartzenberg, München—Wien—Berlin, 1966, 230.
5. **Popescu O.** — Sindroame în pediatrie, Ed. medicală, București, 1974.
6. **Russu G.** — Maladii și sindroame cu nume proprii, Ed. Junimea, Iași, 1981.

25.6. PNEUMOPATIILE IMUNOALERGICE IATROGENE

Pneumopatiile imunoalergice iatrogene sînt afecțiuni pulmonare determinate de efectele secundare ale unor medicamente.

Ele sînt, în general, destul de rare, însă datorită aspectului lor patogenic deosebit și uneori gravității pe care o conferă, merită a fi incluse într-o grupare nosologică aparte.

În acest capitol nu vor fi menționate decît determinările parenchimatoase și pleurale propriu-zise, care apar în urma utilizării unui medicament oarecare și în care mecanismul patogenic determinant al procesului morbid este esențialmente de natură imunologică.

Numărul afecțiunilor pleuropulmonare imunoalergice iatrogene crește permanent și este în legătură directă cu introducerea de noi medicamente în terapeutica modernă.

Cele mai frecvente pneumopatii imunoalergice iatrogene întîlnite în practica medicală sînt următoarele (1).

1. *Miliarele pulmonare produse de prizarea nazală de pulbere de hipofiză.* Deși cazurile publicate pînă în prezent nu sînt prea numeroase, ele demonstrează concludent mecanismul imunoalergic ce se află la baza apariției bolii.

În general, aceste îmbolnăviri se observă la subiecți care suferă de diabet insipid și care pentru tratarea acestei afecțiuni prizează zilnic perioade îndelungate de timp (luni și ani) pulbere de hipofiză posterioară. La aceştia afecţiunea pulmonară este de obicei descoperită tardiv, deoarece simptomatologia ei este săracă, nefiind reprezentată decît de o uşoară dispnee. În aceste circumstanțe, examenul radiologic depistează boala, care se traduce prin existența unor opacități miliare răspîndite pe ambele arii pulmonare. O biopsie pulmonară permite să se evidenţieze, la examenul histopatologic, o reacție interstițială difuză care coexistă cu o infiltrație limfoplasmocitară importantă.

Probele funcționale respiratorii arată o diminuare a capacității de difuziune a gazelor.

Mai interesante decît examenele de mai sus sînt explorările imunologice, care evidențiază cu precizie mecanismul patogenic al bolii. Astfel, intradermoreacțiile practicate cu antigene porcine sau bovine sînt pozitive după opt ore. Aceste intradermoreacții se efectuează cu antigenele respective, deoarece preparatele comerciale de hipofiză posterioară au această dublă origine: porcină și bovină.

Testele de imunodifuziune, care se efectuează punînd în contact serul bolnavilor cu antigene porcine și/sau bovine, pun în evidență existența unor anticorpi precipitanți.

Dacă afecțiunea pulmonară determinată de prizarea nazală de pulbere de posthipofiză este recentă, suspendarea prizării medicamentului conduce la regresiunea imaginii radiologice și ca o ameliorare a testelor funcționale respiratorii. Regresiunea imaginilor radiologice în special și a bolii, în general, poate fi accelerată și de administrarea de glicocorticoizi în doze moderate de 15—20 mg Prednison/zi.

La bolnavii la care boala durează de mai multă vreme, imaginea radiologică de miliară pulmonară nu mai retrocedează, iar suspendarea prizării nazale de pulbere de posthipofiză nu poate duce decît la ameliorarea funcției respiratorii și la stoparea evoluției leziunilor fibroase miliare pulmonare, care în aceste circumstanțe rămîn ireversibile.

Asemănătoare cu miliara pulmonară indusă de pudra de posthipofiză este și prizarea nazală de pulbere de tutun.

Obiceiul de a priza nazal pulbere de tutun, deși mai puțin întîlnit în prezent decît în trecut, poate determina de asemenea apariția unei pneumopatii imunoalergice. Deși această pneumopatie este mai frecventă decît precedenta, totuși ea este foarte rar depistată, deoarece simptomatologia ei este mascată de alte simptome respiratorii pe care inhalarea de fum de tutun le induce la subiectul tabagic.

Fapte de observație clinică și studii recente demonstrează cu claritate existența, la bolnavii ce inhalează fumul de tutun, a unor procese imunoalergice. Ele sînt puse în evidență prin prezența în ser a unor anticorpi specifici extractelor de tutun.

2. *Afecțiuni pleuropulmonare determinate de nitrofurantoină.* În ultimii ani, odată cu introducerea în terapeutica infecțiilor urinare (în special a pielonefritei cronice) a furantoinei, s-au observat numeroase manifestări pleuropulmonare produse în urma administrării acestui medicament.

Aceste tulburări apar de obicei după luni sau chiar ani de la utilizarea medicamentului. În unele cazuri se observă însă apariția unor simptome acute după 2—10 ore de la ingerarea medicamentului, cum ar fi frisoane, febră, dispnee, tuse, dureri toracice. În alte cazuri, simptomatologia bolii evoluează subacut sau cronic, rezumîndu-se doar la dispnee de efort și tuse cu expectorație moderată. Sînt și cazuri cînd boala evoluează asimptomic.

Probele funcționale respiratorii efectuate la acești bolnavi demonstrează existența unei hipoxemii moderate, hipocapnie și diminuarea capacității de difuziune a gazelor.

Examenul radiologic pune în evidență o serie de imagini polimorfe: nodozități miliare, infiltrate și reacții pleurale uni- sau bilaterale. Aspectele radiologice pot dispărea în cîteva săptămîni sau luni de la stoparea medicamentului respectiv.

Incriminarea acestui agent terapeutic în patogeneza bolii pulmonare este demonstrată de faptul că manifestările clinice, radiologice și imunologice dispar odată cu întreruperea acestui tratament și reapar odată cu reluarea lui.

3. *Alte manifestări pleuropulmonare imunoalergice de origine medicamentoasă.* Numeroase medicamente pot cauza diferite manifestări pleuropulmonare datorită unei hipersensibilități individuale sau potențialității lor de a induce reacții alergice.

Dintre acestea, cele mai bine cunoscute și mai frecvent întîlnite în practica medicală, sînt cele produse de diferiți agenți antimicrobieni. Capul de listă îl deține penicilina, urmată îndeaproape de sulfamide și PAS. Mai pot fi întîlnite și alte medicamente capabile de a produce unele efecte secundare asupra plămînului. Dintre acestea pot fi citate salidiureticele, anticonvulsivantele (difenilhidantoina) și antimetaboliții (methotrexatul). În general, medicamentele citate au o utilizare îndelungată. Ele declanșează o serie de tulburări pleuropulmonare cu aceleași manifestări clinice și biologice asemănătoare cu cele induse de nitrofurantoină.

Aproape în toate cazurile, întreruperea administrării medicamentului duce la amendarea tulburărilor clinice, biologice și chiar și radiologice, dacă utilizarea drogului respectiv nu a fost prea îndelungată.

Patogenie. Toate manifestările pleuropulmonare imunoalergice de origine medicamentoasă au ca mecanism patogenic o hipersensibilitate semitardivă de tipul III, după Gell și Coombs, în care substratul imunologic este un anticorp circulant IgG, iar suportul histopatologic este o reacție granulomatoasă.

Majoritatea medicamentelor capabile de a induce asemenea tulburări pleuropulmonare, în afară de unii produși hormonali, cum ar fi extractul de hipofiză posterioară, au o structură chimică relativ simplă și o greutate moleculară mică (1, 2). Acest fapt sugerează cu multă probabilitate că prin ele însăși, drogurile respective nu posedă putere antigenică și se comportă de fapt ca niște haptene, care, pentru a forma antigene au nevoie de o substanță proteică din plasma bolnavului. Trebuie de asemenea subliniat că o asemenea hipersensibilitate de tip III poate foarte bine coexista cu diferite manifestări de hipersensibilitate imediată (tip I) (3, 4).

Diagnosticul pozitiv al unei pleuropneumopatii iatrogene este de multe ori dificil, datorită simptomatologiei proteiforme, nespecifice și uneori greu de identificat agentul etiologic.

Pentru acest motiv, în fața oricărei afecțiuni pleuropulmonare cu etiologie neprecizată, trebuie procedat la o anchetă minuțioasă asupra tuturor drogurilor pe care bolnavul le-a primit înainte de îmbolnăvire, spre a identifica eventual pe acela care ar fi putut declanșa procesul imunoalergic pleuropulmonar.

În cazurile mai dificile se poate proceda cu cea mai mare prudență chiar și la efectuarea unor teste de provocare. Paralel cu aceste investigații, se vor face probele funcționale respiratorii și, îndeosebi, măsurarea capacității de difuziune a gazelor.

În cazul manifestărilor pulmonare miliare induse de prizarea nazală de pulbere de hipofiză posterioară se vor determina și valorile anticorpilor precipitanți din serul bolnavului respectiv. În cazul altor droguri cu potență imunoalergică se va recurge la testul de transformare limfoblastică în prezența medicamentului presupus a fi responsabil.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu toate afecțiunile pleuropulmonare, care îmbracă de multe ori o simptomatologie clinică și radiologică asemănătoare, cum ar fi tuberculoza pulmonară forma miliară, diferitele forme etiologice de pleurezie, pneumopatiile acute, diferite alveolite alergice extrinseci cum ar fi tipul de plămîn de fermier sau al crescătorilor de păsări etc. (2, 4, 5, 6).

Vor mai fi luate în considerare pneumopatiile iatrogene neimunoalergice, cum ar fi manifestările pulmonare după administrare de Méthsergide (Deseril), de hexametoniu, busulfan și bleomycină. Aceste droguri exercită asupra plămînului mai mult o acțiune sclerozantă decît alergizantă (1).

Evoluția și prognosticul manifestărilor imunoalergice pleuropulmonare de origine iatrogenă sînt favorabile și oprirea administrării medicamentelor respective, atunci cînd durata lor de administrare nu a fost prea îndelungată, duce la amendarea tuturor simptomelor clinice, biologice și radiologice.

Tratament. O dată diagnosticul precizat, primul gest terapeutic este oprirea administrării medicamentului incriminat. În cazurile cînd după această măsură tabloul clinic, umoral și radiologic nu se ameliorează sau cînd această ameliorare progresează prea lent, se recurge la administrarea de glicocorticoizi în doze moderate, 15—20 mg Prednison/zi.

Sînt cazuri cînd medicamentele care au provocat apariția tulburărilor pleuropulmonare imunoalergice nu pot fi întrerupte; în aceste circumstanțe concomitent cu administrarea în continuare a medicamentului de care bolnavul are absolută nevoie, se va adăuga în cure prelungite glicocorticoizi în aceleași doze moderate.

BIBLIOGRAFIE

1. **Akoun G.** — Les pneumopathies immuno-allergiques iatrogènes, Vie Médicale, 1973, 15, 1 795.
2. **Balmes A., Dauverchain J., Othoniel J., Mandin A., Horovitz E., Valette G., Voyer M. F.** — La maladie des éleveurs d'oiseaux, Concours Méd., 1971, 1, 2 123.
3. **Bonnet R. J. H., Dumas R., Serres M., Robinet S.** — Miliaire pulmonaire chez l'enfant par maladie, du poumon des éleveurs de pigeons, Arch. Franç. Pédiatr., 1971, 28, 95.

4. **Butikofer E., De Weck A. L.** — Hühnerzuchterlung, Dtsch. Med. Wschr., 1969, 94, 2 627.
5. **Godfroid J. M.** — La maladie des éleveurs d'oiseaux. Thèse de médecine, Clermont-Ferrand, 1973.
6. **Molina C., Brun J.** — Pneumopathies immuno-allergiques en milieu agricole, Vie Médicale, 1973, 15, 1 851.
7. **Molina C.** — Immunopathologie bronchopulmonaire, vol. 1. Masson C-ie, 1973.
8. **Molina C.** — Pneumopathies par hypersensibilité. In Pathologie Médicale, Péquignot H., Masson C-ie, 1975, 908.
9. **Russu G.** — Maladii și sindroame cu nume proprii, Ed. Junimea, Iași, 1981.
10. **De Weck A. L., Butikofer E.** — Pneumopathies interstitielles par immunoglobulines de type IgG: quelques aspects immunologiques et épidemiologiques en Suisse, Rev. franç. Allergol., 1971, 11, 165.

25.7. PLEURITA FĂRĂ EXSUDAT (USCATĂ)

În cadrul bolilor inflamatoare ale pleurei, pleurita fără exsudat (uscată) poate fi o boală primitivă a seroasei pleurale (boala Bornholm) de origine virală sau secundară altor boli.

Etiologia pleuritei uscate este prezentată în tabelul I.

Tabelul I

Cauzele pleuritei uscate

1. Pleurita primitivă
1.1. Pleurodinia epidemică (boala Bornholm, mialgia epidemică)
2. Pleurite secundare
2.1. Tuberculoza pulmonară
2.2. Bronșita cronică (puseurile de acutizare)
2.3. Pneumonie (bacteriană, virală, micoplasmatică)
2.4. Bronșiectazie
2.5. Infarct pulmonar
2.6. Abces pulmonar

În boala Bornholm cauza este virusul Coxsackie grupul B (1—6), iar sursa de infecție sînt purtătorii de virus (persoanele bolnave și purtătorii sănătoși, cu infecții inaparente).

În celelalte situații, cauza este boala principală, iar afectarea pleurală este de regulă prin contiguitate de tip inflamator minim, fără o infecție pleurală, ci doar o reacție de vecinătate.

Morfopatologic pleurita uscată este caracterizată prin apariția la nivelul seroasei pleurale a unui strat de fibrină (subțire) cu descuamarea celulelor mezoteliale și eventual prezența de lichid pleural sub 200 ml.

Tabloul clinic constă în acuze subiective (dureri toracice accentuate de mișcările respiratorii) și obiective (ușoară submatitate și frecături pleurale în regiunea afectată, de obicei bazele). Nu există un paralelism între intensitatea acuzelor subiective și a celor obiective (durerile toracice impun reducerea mișcărilor respiratorii ceea ce diminuă frecăturile).

O simptomatologie particulară o prezintă pleurodinia epidemică. În acest caz, după prodrome de tip viral (stare generală alterată, anorexie, dureri în gît) apare un debut acut (febră 39°, dureri toracice violente, mialgii). Febra se poate menține cîteva zile cu stare generală bună și tahicardie. Toracalgiile sînt intense, localizate în regiunea sternală și la baza toracelui, accentuate de orice respirație mai amplă și cu iradieri în regiunea gîtului și interscapulovertebrală (diagnostic diferențial cu durerea din pneumotorax unde iradierea este supraclaviculară). Frecvent sînt prezente și dureri abdominale însoțite uneori de apărare musculară, în special, epigastrică sau în hipocondrul drept (diagnostic diferențial cu ulcerul duodenal sau colecistita acută). Se constată deseori o hiperestezie cutanată în teritoriul afectat (diagnostic diferențial cu zona zoster).

Radiologic apare o reducere a mobilității hemidiafragmului afectat.

Evoluția este de 3—7 zile cu vindecare fără sechele rareori însă se pot observa complicații: meningită, orhită, miocardită și pericardită.

Diagnosticul pozitiv, în cazurile cu apariție epidemică, se bazează pe semnele clinice. În cazurile izolate, suspiciunea diagnostică bazată pe date clinice, nu va putea fi confirmată decît de examene serologice (creșterea titrului anticorpilor specifici — neutralizanți) sau izolarea virusului (culturi de țesuturi sau inoculare la șoareci sugari) din secrețiile faringiene sau din fecale.

O altă formă mai des întîlnită este cea determinată de autorizările bronșitice. Se întîlnește la adulți și se manifestă sub forma de dureri toracice uneori violente, care însoțesc un puseu de acutizare bronșitic. Obiectiv se constată frecătura pleurală, iar radiologic semne de sechele pleurale bazale (simfiză, festoane). Este o formă care evoluează în puseuri care apar la intervale diferite (Bruckner). Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu sechelele pleurale de origine tuberculoasă (modificările stetacustice se observă de la un puseu la altul).

Tratamentul pleuritei uscate constă, în cazurile în care este secundară, în tratamentul bolii de fond. În cazul pleurodiniei epidemice se recomandă de unii autori tratament cu corticoizi.

Simptomatic se recomandă analgetice puternice și antiinflamatorii (fenilbutazonă, Alindor, Algocalmin etc.), revulsie locală prin comprese calde sau altele. În cazurile foarte dureroase se poate face infiltrația nervilor intercostali cu xilină la nivelul liniei axilare posterioare sau medioscapulare. Tusea fără expectorație se combate cu antitusive. Formele recidivante de pleurită uscată pot beneficia de pneumotorax terapeutic (Caldwell).

25.8. EMFIZEMUL UNILATERAL NEBULOS AL ADULTULUI

(Sindromul Mac Leod)

Emfizemul pulmonar unilateral nebulos al adultului sau sindromul Mac Leod descris de acest autor în anul 1954 și cunoscut în literatura medicală și sub alte denumiri (sindromul Ianus, sindromul Swygers-James, sindromul Giano, sindromul Bret, sindromul hemitoracelui clar, hipoplazia arterei pulmonare etc.) este o anomalie predominant radiologică și mai puțin clinică, care se caracterizează prin existența unei hipertransparențe pulmonare unilaterale, difuze și omogene de natură parenchimatoasă, care se întîlnește mai ales la adult decît la copil, în cadrul unor afecțiuni bronhopulmonare congenitale sau dobîndite.

Etiopatogenie. Sindromul Mac Leod survine în urma unor tulburări de ventilație sau de circulație pulmonară. Uneori, aceste tulburări pot concura împreună la apariția acestei afecțiuni.

În raport cu existența sau cu prevalența uneia din aceste două condiții etiologice care pot determina apariția sindromului, se descriu următoarele modalități fiziopatologice (6):

Modalitățile deorigine ventilatorie se întîlnesc în cursul unor afecțiuni bronhopulmonare congenitale. Mai ales la copil sau la adultul tînăr, ele determină apariția unui emfizem malformativ gigant, care se manifestă chiar de la început clinic prin accese paroxistice de polipnee și o evoluție progresivă spre asfixie. Substratul morfologic malformativ care induce această stare morbidă îl constituie existența unei bronhomalacii congenitale a peretelui bronșic.

Disgenezia căilor respiratorii și persistența stării embrionare a alveolelor pot determina mai ales la copii, în urma unor episoade infecțioase bronhopulmonare, apariția unei hipertransparențe pulmonare unilaterale.

Apariția sindromului Mac Leod mai poate fi determinată și de unele afecțiuni bronhopulmonare dobîndite, cum ar fi emfizemul compensator care apare în urma unei distensii de parenchim pulmonar și retracția restului plămînului, emfizemul obstructiv (prin obstrucția incompletă a unei bronhii mari, prin corpi străini sau tumori), în emfizemul pulmonar secundar postinfecțios (după pneumonii virotice sau bacteriene, tuberculoză etc.) și în distrofia pulmonară progresivă determinată de o distrucție progresivă a parenchimului pulmonar.

Modalitățile fiziopatologice de origine circulatorie care pot induce apariția unui sindrom Mac Leod, pot fi congenitale sau dobîndite. Astfel, o anomalie vasculară unilaterală congenitală cum ar fi absența unei artere pulmonare poate determina un sindrom Mac Leod. În acest caz, aplazia arterei pulmonare se evidențiază radiologic prin semnul lui Danielius (diminuarea netă a volumului și densității hilului pulmonar).

Hipertransparența pulmonară unilaterală mai poate fi întîlnită și în unele embolii pulmonare acute, în cursul trombozelor după intervenții chirurgicale asupra unei artere pulmonare pentru procese tumorale bronhopulmonare sau prin compresii externe asupra arterei pulmonare exercitate de unele adenopatii tuberculoase.

Modalitățile fiziopatologice de origine circulatorie și ventilatorie care pot duce la instalarea sindromului Mac Leod sînt aproape exclusiv întîlnite numai la adult. Substratul morfologic al acestei modalități constă dintr-o hipoplazie a unei artere pulmonare. De obicei, în această circumstanță, afecțiunea este multă vreme asimptomatică și ea nu este depistată și diagnosticată decît cu ocazia unei hemoptizii sau altor simptome respiratorii.

Tabloul clinic este discret și mai ales la adult, mascat de boala însoțitoare, cum ar fi bronșita sau bronșiectazia. Bolnavii prezintă o tuse însoțită de expectorație moderată, dispnee discretă, dureri toracice difuze, hipersonoritatea unui hemitorace și diminuarea unilaterală a murmurului vezicular.

Examenul radiologic este foarte important pentru precizarea diagnosticului. El evidențiază o hipertransparență pulmonară unilaterală, cu hilul plămînului de partea respectivă mic și fără semne de distensie parenchimatoasă. În sindromul Mac Leod determinat de o aplazie a arterei pulmonare se constată o diminuare netă de volum și de densitate a unui hil pulmonar (semnul lui Danielius). În cazurile cînd acest sindrom este cauzat de o embolie acută a arterei pulmonare, se observă un hil pulmonar mare și hiperclaritate pulmonară. Trebuie subliniat că celălalt plămîn apare din punct de vedere radiologic, normal.

Examenul bronhoscopic arată aspecte normale, în timp ce bronhografia evidențiază defecte de umplere ale bronhiilor periferice. Angiopneumografia pune în evidență o diminuare unilaterală a calibrului arborelui arterial pulmonar.

Probele funcționale respiratorii în pofida acestor modificări, la majoritatea bolnavilor oferă valori normale sau modificări nesemnificative.

Evoluția și prognosticul sînt, în general, favorabile, în afară de unele complicații cum ar fi apariția hemoptiziilor și a unei stări de hipoxemie permanentă.

Tratament. Emfizemul unilateral nebulos nu necesită nici un fel de tratament, atîta vreme cît nu apar complicații. Infecțiile bronhopulmonare supraadăugate vor fi tratate prin administrare de antibiotice cu spectru larg (tetracicline), mucolitice (bromhexin). Intervenția chirurgicală constînd din pneumectomie sau lobectomie este indicată mai ales la subiectul tînăr și la copii, în cazul existenței unui emfizem pulmonar malformativ gigant (3, 5, 6).

BIBLIOGRAFIE

1. **Battesti J. P.** — Hemithorax claris ou syndrome de Mac Leod, Poumon, 1965, 21, 1 207.
2. **Grădinaru L., Georgescu A.** — Sindromul Mac Leod. Considerații în legătură cu un caz clinic, Viața med., 1971, 22, 1 041.
3. **Lamy P., Antoine D.** — Les hyperclartés pulmonaires unilatérales (syndrome de Janus), Poumon, 1968, 7, 731.
4. **Mac Leod W.** — Abnormal transradiency of one lung, Thorax, 1954, 9, 147.
5. **Petrescu-Coman V., Mihalcioiu E., Spodheim M.** — Malformațiile congenitale pulmonare la copil, Pediatria, (Buc.), 1972, 1, 1.
6. **Popescu O.** — Sindroame în pediatrie, Ed. medicală, București, 1974.
7. **Russu G.** — Maladii și sindroame cu nume proprii, Ed. Junimea — Iași, 1981.

26.

PLEUREZIILE SEROFIBRINOASE

Capitolul pleureziilor serofibrinoase include o gamă largă de pleurezii de etiologie diferită, adeseori confundate între ele, delimitate în linii mari în pleurezii tuberculoase și pleurezii netuberculoase. Această împărțire a fost justificată de ponderea mare pe care o aveau în trecut pleureziile tuberculoase în contextul general al pleureziilor dar ar fi mai puțin justificată în prezent, cînd pleureziile netuberculoase au căpătat o pondere cel puțin egală. În baza tradiției menținem totuși și noi acest mod de expunere.

26.1. PLEUREZIA SEROFIBRINOASĂ TUBERCULOASĂ[1]

Definiție. Clasificare. Pleurezia serofibrinoasă, cea mai frecventă dintre determinările seroase ale tuberculozei se caracterizează prin acumularea de exsudat lichidian în cavitatea pleurală asociată cu prezența de leziuni specifice ale pleurelor. Prezența exsudatului lichidian diferențiază PSFT de pleuritele uscate (exsudat fibrinos) și de leziunile sechelare ale pleurei: aderențe, simfize sau pahipleurite (leziuni productiv fibroase) iar caracterul serocitrin al exsudatului (pleurezie cu lichid clar) separă PSFT de empiemele pleurale tuberculoase.

Etiologia tuberculoasă deținea la începutul secolului ponderea principală în cadrul pleureziilor serofibrinoase de diferite origini (bazilară, neoplazică, bacteriană, cardiovasculară etc.). În ultimele decenii, odată cu declinul endemiei tuberculoase și cu sporirea dramatică a incidenței neoplaziilor maligne se remarcă în toate țările o tendință la inversare a raportului PSFT/pleurezii maligne în favoarea celor din urmă. Tuberculoza continuă totuși să dețină ponderea principală în etiologia PSF apărute la vîrstele tinere (sub 30—40 de ani) în timp ce la vîrstele înaintate ea cedează pasul neoplaziilor maligne (3, 4, 16).

---

[1] În text se va folosi abrevierea *PSFT*

În cronologia infecției tuberculoase PSFT poate fi întîlnită cu frecvență maximă în proximitatea primoinfecției și, mai puțin frecvent, în stadiul secundar al bolii (terțiar în terminologia stadializării lui Ranke). În funcție de aspectul radiologic al parenchimului pulmonar PSFT pot fi aparent autonome (fără leziuni pulmonare coexistente) sau *de însoțire* (asociată cu leziuni pulmonare active sau aparent inactive).

Epidemiologie. PSFT se află în strînse relații etiopatogenice pe de-o parte cu *vîrsta adultă*, iar pe de altă parte cu primoinfecția tuberculoasă. Frecvența maximă a PSFT se înregistrează între 15 și 30 de ani în timp ce la copii ea este cu atît mai rară cu cît vîrsta este mai mică. La adulții trecuți de 30 de ani PSFT apare de 2—4 ori mai rar decît la tineri, frecvența lor descrescînd lent cu vîrsta. Cît privește relația dintre PSFT și primoinfecția tuberculoasă ea este o noțiune clasică ce își păstrează validitatea și în zilele noastre (vezi „Etiopatogenie"). Frecvența cu care PSFT marchează primoinfecția adultului variază între 10 și $60^0/_0$ cu o medie de $20^0/_0$ din totalul primoinfecțiilor diagnosticate ca atare prin înregistrarea conversiunii tuberculinice sau a unor manifestări clinice caracteristice ca eritemul nodos (1).

Regresiunea endemiei tuberculoase conduce la o reducere selectivă a prevalenței și incidenței infecției la vîrstele mici și la deplasarea momentului primoinfecției spre vîrsta adultă. Rezultă o convergență a factorilor favorizanți ai PSFT reprezentați de vîrsta somatică (adultă) și vîrsta infecției (primoinfecție recentă). Aceasta ar trebui să ducă la creșterea *ponderii* pleureziilor în cadrul formelor tuberculozei concomitent cu scăderea incidenței lor pe fondul scăderii generale a incidenței tuberculozei dacă nu ar interveni, cu rol corector, măsurile profilactice de vaccinare și chimioprofilaxie (12).

În țara noastră în intervalul 1956—1979 incidența PSFT a scăzut de la $30,7^0/_{0000}$ la $6,9^0/_{0000}$, scădere în linii mari proporțională cu cea a incidenței tuberculozei aparatului respirator dar mai lentă decît a turberculozelor extrarespiratorii. Pe grupe de vîrstă, incidența PSFT prezintă un important vîrf la 20—24 de ani (peste $20^0/_{0000}$ în anul 1979) și niveluri apreciabile în intervalul 15—30 de ani pentru a scădea lent la vîrstele mai mari. Profilul curbei incidenței pe grupe de vîrstă este identic la cele două sexe, dar cu valori duble la sexul masculin față de cel feminin. În cadrul incidenței tuberculozei respiratorii ponderea pleureziilor este maximă la 15—19 ani, ridicată între 20 și 40 de ani și din ce în ce mai redusă la vîrstele mai mari. Se poate trage concluzia că în prezent incidența PSFT reprezintă mai puțin de o treime din incidența înregistrată în urmă cu 15—20 de ani, dar că azi, la fel ca în trecut, PSFT continuă să fie o boală a adolescentului și adultului tînăr (9).

Etiopatogenie. PSFT este considerată drept o reacție de hipersensibilitate specifică a pleurei declanșată de penetrația bacililor tuberculoși în țesutul pleural, fie prin diseminare hematogenă, fie pe cale limfatică sau de contiguitate. Tubercularizarea pleurei poate fi demonstrată prin puncție-biopsie cu acul (examen histopatologic) și/sau examen bacteriologic al exsudatului pleural. Studiile toracoscopice au evidențiat, drept leziune caracteristică, diseminarea miliară afectînd ambele foițe pleurale. Pe de altă parte, caracterul frecvent paucibacilar sau abacilar al exsudatului scoate în relief, importanţa reacţiei de hipersensibilitate care poate fi declanşată fără penetraţia bacililor în spaţiul pleural, prin simpla difuziune a tuberculoproteinelor în acest spaţiu (11).

În PSFT de primoinfecţie diseminarea hematogenă nu se limitează numai la pleură. Atingerea pleurală este deseori martora unei diseminări în alte organe şi ţesuturi, diseminări cu caracter latent sau manifest. Următoarele argumente pledează în acest sens (12): a) puncţia-biopsia hepatică evidenţiază frecvent la pleuretici tuberculi submiliari; b) examenul radiografic şi tomografic al pleureticilor, în evoluţie sau vindecaţi, pune în evidenţă diseminări apicale nodulare într-o proporţie semnificativă de cazuri (peste 10%); c) la foştii pleuretici apar frecvent determinări extrapulmonare iar la necropsiile bolnavilor decedaţi prin tuberculoze extrapulmonare sechelele pleuretice sînt întîlnite cu o frecvenţă de 27—59%. În acelaşi sens, o treime din cazurile de meningită apărute după vîrsta de 16 ani au antecedente pleuretice.

Foştii pleuretici care nu au fost trataţi cu tuberculostatice se îmbolnăvesc de tuberculoză pulmonară secundară într-o proporţie semnificativ mai mare decît persoanele fără antecedente pleuretice (riscul ftiziogen al pleureticilor). Studii statistice datînd din perioada pretuberculostatică (1934—1950) estimau riscul ftiziogen al pleureticilor adulţi la 25—50% cu un interval mediu pleurezie-ftizie de 2—5 ani (10).

Pleureziile stadiului secundar al tuberculozei (terţiar în accepţia clasificării lui Ranke) au drept mecanism propagarea leziunilor tuberculoase cazeoase de la plămîn la pleură în condiţiile unui salt al alergiei specifice, prin mecanismul difuziunii pe cale limfatică sau de continuitate.

Morfopatologie. În majoritatea cazurilor PSFT este consecinţa unei diseminări hematogene care realizează pe întreaga suprafaţă a seroasei pleurale, parietale şi viscerale, leziuni caracteristice de tip miliar sau submiliar difuz (14, 16). Observaţiile toracoscopice (6) arată că reacţia inflamatorie a pleurelor, tradusă la început numai prin congestie şi edem determină rapid formarea de depozite fibrinoase (pseudomembrane sau neomembrane) care acoperă parţial leziunile specifice. Pseudomembranele iau naştere prin depunerea fibrinei şi descuamarea elementelor mezoteliale ale pleurei. Ele constituie substratul aderenţelor şi simfizelor pleurale care pot începe să se constituie după 2—4 săptămîni de evoluţie a pleureziei. Prin proliferarea straturilor pleurale se formează sub pseudomembranele fibrinoase, neomembrane cu structură granulativă specifică şi ulterior fibroasă.

Exsudatul lichidian serofibrinos, mai rar hemoragic, provine din stratul conjunctivo-vascular subseros, intens hiperemiat şi prezentînd modificări infiltrative de tip inflamator.

Plămînul prezintă, în funcţie de volumul exsudatului lichidian, grade diferite de atelectazie de compresie. Se pot observa deseori leziuni specifice variate ale plămînilor şi/sau ganglionilor mediastinohilari.

Resorbţia exsudatului poate fi completă, dar, foarte frecvent, vindecarea antrenează formarea de aderenţe sau simfize pleurale postpleuretice de întindere variabilă. Îngroşarea fibroasă difuză a pleurei (pahipleurită fibroasă postpleuretică) poate conduce în unele cazuri, în prezent rare, la constituirea unui fibrotorax postpleuretic. Sechelele PSFT se pot calcifica (plăci sau depozite calcare pleurale)

Sechelele pleurale pot influenţa şi plămînul subiacent dînd naştere la fibroze ale interstiţiului subpleural şi interlobular care, ocazional, determină formarea de dilataţii bronşice.

Tablou clinic. Debutul clinic al PSFT este polimorf, clasic descriindu-se alături de debuturile acute prin junghi toracic, febră, tuse şi dispnee, precedate sau nu de fenomene premonitorii generale („impregnaţie bacilară“) sau locale (nevralgie intercostală), debuturile lente, progresive, iar ca modalităţi mai rare cele cu caracter pseudotific sau pseudoreumatic (10).

Debuturile acute au fost şi sînt încă considerate drept tipice pentru forma comună a pleureziei bacilare. În ultimii ani fizionomia ei clinică pare a fi în curs de modificare în paralel cu modificarea profilului clinic şi epidemiologic general al tuberculozei, în sensul că debuturile subacute, insidioase sau asimptomatice tind să devină mai frecvente (5). În mod analog alura evolutivă acută se întîlneşte doar la jumătate din cazuri, iar restul evoluează atipic (cronicizare, recidive, rebound după tratament).

La adolescenţi şi adulţi tineri tabloul clinic al pleureziei *a frigore*, boală aparent autonomă, cu debut acut şi semne fizice şi radiologice tipice de exsudat al marii cavităţi, este încă cel mai frecvent.

Examenul fizic evidenţiază în majoritatea cazurilor un sindrom lichidian pleural caracterizat prin triada clasică: matitate, abolirea vibraţiilor vocale şi abolirea murmurului vezicular, triadă al cărei substrat este revărsatul pleural de volum mijlociu sau mare, neasociat unor modificări patologice semnificative ale plămînului omolog. La semnele cardinale amintite se pot adăuga altele ca: bombarea hemitoracelui afectat, hipomobilitatea bazei, suflul pleuretic, egofonia, pectorilocvia afonă etc., dar acestea, inconstante şi dependente de caracterele revărsatului şi de natura şi vechimea bolii de bază, joacă rol de semne accesorii. În practică, sindromul lichidian pleural se abate relativ frecvent de la modelul clasic mai ales cînd revărsatele sînt mai puţin voluminoase sau închistate ori coexistă cu leziuni ale parenchimului pulmonar. Astfel, matitatea se poate reduce la o simplă creştere a tonalităţii percutorii, perceptibilă numai la percuţie superficială, în revărsatele pleurale etalate într-o lamă subţire (pleurezie în manta) iar vibraţiile vocale şi, în parte, murmurul vezicular, se pot păstra cînd blocarea lor parţială de către stratul lichidian este contrabalansată de intensificarea lor la trecerea printr-un parenchim pulmonar condensat.

Tablou radiologic. Dacă parenchimul pulmonar este indemn de modificări patologice, revărsatele marii cavităţi se traduc prin imagini radiologice tipice dintre care cele mai importante sînt: a) revărsatele minimale cu topografie infrapulmonară; b) revărsatele de volum mediu cu potenţial inflamator net; c) revărsatele masive cu sau fără dilatarea hemitoracelui (15).

Revărsatele minimale se traduc printr-o discretă ascensiune difragmatică, ce poate trece cu uşurinţă neobservată. Diagnosticul nu poate fi stabilit decît prin examen în poziţie înclinată, omolaterală, care aduce lichidul în sinusul costofrenic lateral (mai ales în expirul forţat) sau poziţia de decubit lateral omolateral care mobilizează lichidul în partea declivă a cutiei toracice. O altă modalitate de vizualizare a pleureziilor minimale este crearea unui pneumoperitoneu care detașează diafragmul de formațiunile opace subdiafragmatice evidențiind o bandă opacă curbă a cărei grosime depășește net pe cea a diafragmului. Acumularea lichidului poate duce la refluarea lui în sinusul costofrenic posterior, a cărui umplere apare pe radiografia de profil cu aspectul său tipic (menisc cu concavitate supero-internă mobil cu respirația). Uneori lichidul se distribuie în strat subțire pe convexitatea plămînului (pleurezie *în manta* sau *lamelară*), a cărei grosime crește apreciabil în expirul forțat.

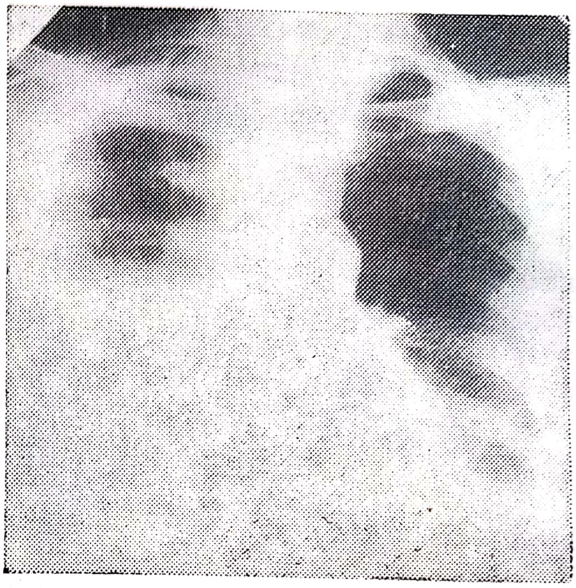


Fig. 26.1.1. — Pleurezie serofibrinoasă tuberculoasă a marii cavități.

Pleureziile de volum *mediu* (fig. 26.1.1) opacifică baza hemitoracelui ștergînd conturul diafragmatic, limita lor superioară are aspect estompat și descrie o linie oblică bazal și latero-medial, ușor concavă în sus și prelungită cu o *linie bordantă axilară*. În proiecție laterală limita superioară a lichidului este orizontală cu o concavitate deschisă în sus. Mici cantități de lichid pătrund în scizurile interlobare. Ele pot fi uneori puse în evidență în lordoză sau incidență laterală.

În decubit lateral pe partea bolnavă lichidul se etalează pe peretele costal, iar în decubitul pe partea sănătoasă pe pleura mediastinală. Absența mobilității lichidului cu poziția sugerează existența unor procese simfizare (pleurezie închistată) sau pune în discuție substratul lichidian al umbrei patologice.

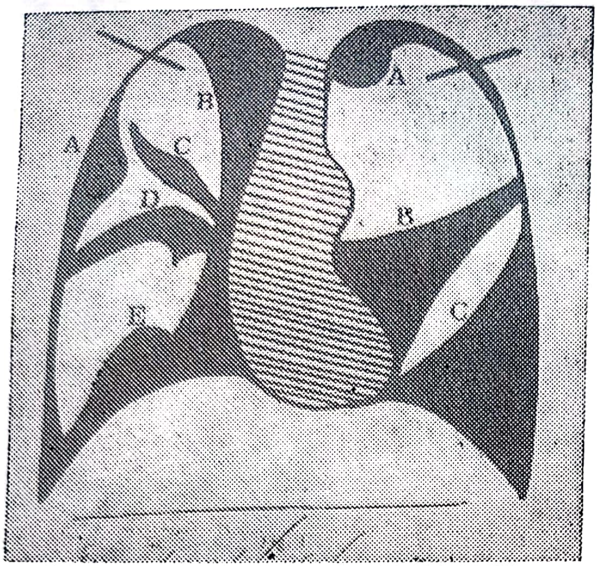
Pleureziile de volum mare (pleurezii masive), opacifică în mare parte sau total hemitoracele afectat. Se observă de obicei dilatarea hemitoracelui cu lărgirea spațiilor intercostale, împingerea mediastinului și deprimarea hemidiafragmului cu eventuala ștergere sau inversare a curburii acestuia.

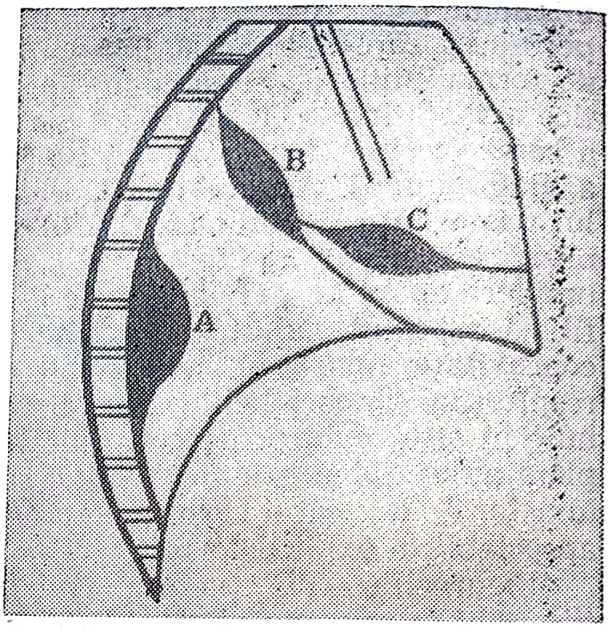
Ca aspecte particulare pot fi citate: a) pleureziile diafragmatice (fără refluarea *în manta* a lichidului în jurul convexității pulmonare) care realizează un contur *pseudodiafragmatic* simulînd o simplă ascensiune hemidiafragmatică; b) pleureziile închistate cu diferite topografii (bazale axilare, apicale, interlobare și mediastinale) (fig. 26.1 2—4).

Examenul radiografic poate pune în evidență PSFT și leziuni pulmonare asociate de diferite tipuri (leziuni nodulare sau infiltrative, leziuni excavate etc.).

Alte examene paraclinice (13, 16). IDR la tuberculină (2 U PPD) este în primele 1—2 săptămîni de boală, slabă sau medie, mai rar intens pozitivă; ea devine mai intensă pe măsura regresiunii exsudatului.

Lichidul pleural, extras prin puncție, este serofibrinos în trei sferturi din cazuri și serohemoragic, hemoragic sau pioid în rest. El are caracter de exsudat inflamator cu conținut ridicat de proteine (4—7 g%) și formulă celulară în care predomină limfocitele (peste 80%), după o fază pasageră de polinucleoză neutrofilă.





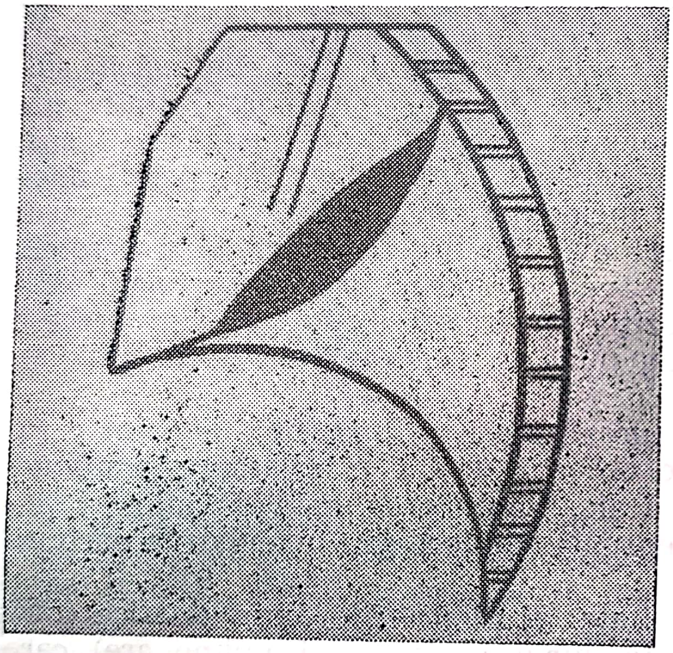


Fig. 26.1.2. — Forme topografice ale pleureziilor serofibrinoase tuberculoase (clișeu de față).

Dreapta: A — Pleurezie axilară, B — Pleurezie mediastinală totală, C — Revărsat al părții superioare a scizurii mari, D — Închistare în scizura mică, E — Pleurezie diafragmatică.
Stînga: A — Pleurezie apicală, B — Revărsat al întregului interlob, C — Pleurezie liberă a marii cavități.

Fig. 26.1.3. — Forme topografice ale pleureziilor serofibrinoase tuberculoase (clișeu de profil drept).

A — Închistare posterioară; B — Revărsat al părții superioare a scizurii mari; C — Închistare în scizura mică.

Fig. 26.1.4. — Forme topografice ale pleureziilor serofibrinoase tuberculoase. Revărsat al totalității interlobului.

Puncția-biopsie a pleurei parietale este examenul cu cel mai mare randament diagnostic. El evidențiază, la examenul histopatologic, formațiuni granulomatoase specifice în 60—80% din cazuri iar la examenul bacteriologic peste 50% rezultate pozitive (30—50% pentru examenul prin cultură și 20—30% pentru frotiul colorat cu colorație Ziehl—Neelsen).

Puncția-biopsie pleurală trebuie efectuată pe cît posibil precoce, deoarece structura histopatologică a leziunilor pleurale își pierde elementele specifice pe măsura *învechirii* exsudatului și apariției proceselor remaniative.

Prin contrast, examenul bacteriologic al lichidului pleural și sputei este mai puțin productiv în rezultate pozitive. În spută apar bK în mai puțin de o treime din cazuri, iar în lichidul pleural numai în 10—30%

din cazuri. Continuarea explorărilor etiologice enumerate face în prezent posibil diagnosticul de certitudine al pleureziilor tuberculoase în 80—90% din cazuri.

Explorarea funcțională a respirației indică diminuarea volumetrică a plămînului sub influența acumulării lichidului în pleură și limitării expensiunii hemitoracelui afectat. Cercetările bronhospirometrice au evidențiat de partea bolnavă reducerea semnificativă a capacității vitale, capacității pulmonare totale și volumului rezidual. Perturbarea raportului ventilație-perfuzie, conduce uneori la apariția unei hipoxemii moderate. De obicei însă reducerea reflexă a patului capilar în plămînul comprimat evită efectul de șunt. Prezența unor leziuni parenchimatoase asociate, uni- sau bilaterale poate agrava considerabil deficitul funcțional care poate determina o insuficiență pulmonară manifestă. Sechelele pleurale (simfize, pahipleurite) produc nu numai o amputare omolaterală a volumelor pulmonare, dar și o reducere a patului capilar, evidențiată angiopneumografic și scintigrafic.

Forme clinice. a) După *vîrstă: la copii* PSFT ce însoțesc primoinfecțiile sînt semnificativ mai rare decît la adolescenți și adulți și apar frecvent asociate cu modificări ganglio-pulmonare caracteristice (adenopatii mediastino-hilare, complexe primare, condensări epituberculoase). Ele au în mod obișnuit caracter de procese limitate, localizate și spontan regresive, afectînd scizurile interlobare, pleura mediastinală și cea diafragmatică și mai rar ca pleurezii ale marii cavități (12). Revărsatele pleurale discrete se observă uneori ca manifestare *de însoțire* și în tuberculozele miliare pulmonare. La adolescenți și adulții tineri PSFT îmbracă de obicei tipul clasic al pleureziei autonome a marii cavități și este, în marea majoritate a cazurilor, expresia unei primoinfecții recente.

Uneori, la adulții tineri, PSFT apare asociată cu leziuni pulmonare infiltrative sau infiltrativ-ulcerate, realizînd o modalitate particulară de debut al ftiziei la scurt interval de la primoinfecție. La vîrstele adulte se întîlnesc mai frecvent pleurezii ale stadiului secundar al tuberculozei, reprezentînd un epifenomen al unei tuberculoze comune, aflate în stare de activitate patentă sau latentă. Aceste pleurezii se caracterizează prin localizarea omolaterală a leziunilor pulmonare, volumul mai redus și simptomatologia mai atenuată a revărsatului.

b) După *localizare*. Spre deosebire de pleureziile marii cavități, pleurezia diafragmatică poate determina dureri violente care *taie respirația*, și/sau sensibilitate la presiune în *punctele frenice* (supraclavicular, parasternal, epigastric etc.). Radiologic se observă o simplă ascensiune a hemidiafragmului și hipomobilitatea sau imobilitatea bazei. Examenul fizic este de obicei neconcludent. Pleureziile închistate interlobare se pot exterioriza prin dureri *în eșarfă*, pe traiectul scizurii afectate, dar mai frecvent realizează un tablou clinic necaracteristic al cărui substrat îl clarifică numai examenul radiologic și puncția exploratoare. De asemenea pleureziile închistate mediastinale cu simptomatologie înșelătoare, uneori pseudocardiacă sau pseudopericardică și semne fizice puțin semnificative, nu pot fi corect diagnosticate decît prin examen radiologic. În sfîrșit, tot examenul radiologic și puncția exploratoare stabilesc diagnosticul de pleurezie închistată axilară sau apicală.

c) După relația cu *ciclul infecției* tuberculoase tabloul PSFT de primoinfecție diferă prin patogeneză și tablou radioclinic în funcție de vîrstă. În cadrul stadiului primar se înscriu și poliserozitele, caracterizate prin afectarea, simultană sau succesivă, a mai multor seroase (pleuro-peritonită). Se admite că la adulții trecuți de 30—40 de ani PSFT reprezintă de obicei un fenomen de însoțire al unor leziuni pulmonare, de diferite tipuri și grade de activitate, aparținînd stadiului secundar al tuberculozei. Studiul relației cronologice cu primoinfecția a arătat însă că există și pleurezii cu toate caracterele celor din primul an după virajul tuberculinic, inclusiv mecanismul diseminativ hematogen, dar de apariție tardivă, la mai mulți ani după infecție. În prezent se pot observa PSFT autonome și la bătrîni, ceea ce a sugerat posibilitatea reinfecțiilor survenite pe fondul atenuării sau dispariției naturale a alergiei specifice.

Diagnostic. Diagnosticul pozitiv al PSFT pornește de la elementele de prezumție înscrise în tabelul I.

Tabelul I

Diagnosticul pozitiv al pleureziei serofibrinoase tuberculoase

---

1. *Semne de prezumție*
   a) principale
      — vîrsta (sub 40 de ani)
      — lichid serocitrin cu:
      — limfocitoză $> 80\%$
      — proteinopleurie > 3 g%
      — glicopleurie $< 0,8\%$
   b) complementare
      — tuberculoză pulmonară activă sau inactivă
      — antecedente personale bacilare
      — contact bacilar intra- sau extradomiciliar
      — răspuns negativ la chimioterapia nespecifică
      — răspuns favorabil la chimioterapia specifică
      — intensificarea (sau pozitivarea) IDR la PPD după 4—6 săptămîni de tratament
      — sechelizare pleurală
2. *Semne de certitudine*
   — Examen histopatologic pozitiv (puncție-biopsie pleurală, biopsie pleurală toracoscopică, biopsie pleurală chirurgicală.
   — Examen bacteriologic pozitiv (bK pozitiv în exsudatul pleural, biopsie pleurală, spută).

Acest diagnostic își sporește probabilitatea prin confruntarea cu informațiile date de aspectul macroscopic al exsudatului, testele biochimice uzuale și formula citologică și se transformă în diagnostic de certitudine prin confirmare histopatologică și/sau bacteriologică.

Diagnosticul diferențial (tabelul II) are ca elemente principale de orientare: vîrsta bolnavului, prezența ori absența altor anomalii ale imaginii radiologice a toracelui și contextul clinic general.

La vîrste tinere (sub 30—40 de ani) majoritatea pleureziilor sînt de etiologie bacilară, mai ales cînd apar cu caracter de boală autonomă, în timp ce la vîrstele medii sau înaintate etiologia neoplazică trebuie luată în considerare cu prioritate.

Aspectul radiologic al plămînului furnizează de asemenea indicații importante, prin evidențierea unor imagini evocatoare sau tipice de cancer, tuberculoză, cardiopatie sau pneumonie bacteriană etc. sau, dimpotrivă, precizînd caracterul autonom al pleureziei. În sfîrşit, contextul clinic general dă de multe ori cheia diagnosticului, descoperind afecţiuni preexistente sau ignorate, cu risc pleuretic crescut (cardiopatie decompensată, ciroză hepatică, tromboflebită, suferinţă pancreatică, poliartrită reumatoidă, lupus eritematos sistemic etc.).

Aportul principal în diferenţierea tuberculozei de cancer revine, în materie de pleurezii, explorărilor etiologice (puncţie-biopsie pleurală, examen bacteriologic şi citologic al lichidului pleural).

Tabelul II

Diagnosticul diferenţial al pleureziei serofibrinoase tuberculoase

Etiologie	Caractere diferenţiale
Pleurezii neoplazice	1. Vîrsta (peste 40 de ani). 2. Exsudat serohemoragic. 3. Evoluţie cronică (pleurezii *de nesecat*). 4. Focar neoplazic primar (toracic sau extratoracic) sau limfom malign. 5. Examen histopatologic pozitiv (puncţie biopsie pleurală, biopsie ganglionară periferică, biopsie bronşică etc.). 6. Examen citologic pozitiv (lichid pleural, spută).
Pleurezii bacteriene (parapneumonice)	1. Context radioclinic de pneumonie (sau bronhopneumonie) bacteriană. 2. Exsudat serocitrin sau tulbure cu predominanţa granulocitelor neutrofile în formula celulară. 3. Izolarea agentului patogen din exsudat şi/sau spută. 4. Răspuns terapeutic la chimioterapia antibacteriană.
Pleurezii *virale* (virusuri, rickettsii chlamidii, micoplasme)	1. Context epidemic. 2. Pneumopatie acută de tip viral. 3. Exsudat de volum mic, spontan regresiv. 4. Altă etiologie improbabilă (diagnostic de eliminare). 5. Seroconversiune la antigenii în cauză.
Pleurezii cardiace	1. Insuficienţă cardiacă, mai frecvent globală. 2. Revărsat uni- sau bilateral însoţit de cardiomegalie (radiologic), localizare preferenţială în dreapta. 3. Caracter de transsudat (proteinopleurie): sub 2,5 g% sau între 2,5 şi 3,5 g%. 4. Resorbţie sub tratament diuretic şi cardiotonic.
Pleureziile infarctelor pulmonare	1. Vîrsta (medie sau avansată). 2. Prezenţa condiţiilor de *risc embolic crescut* (stază vasculară, hipercoagulabilitate sanguină, traumatisme etc.). 3. Context radioclinic, concludent sau sugestiv. 4. Exsudat (uneori transsudat) de volum mic uni- sau bilateral; serocitrin sau serohemoragic.

Tabelul II (continuare)

Etiologie	Caractere diferențiale
Pleurezia cu eozinofile	1. Exsudat serofibrinos sau serohemoragic, de volum mic sau mediu, formulă celulară cu procent ridicat de eozinofile (10—80%). 2. Etiologie neunitară (infiltrate Loeffler ascaridiene, astm bronșic, hemopatii maligne, poliarterită nodoasă, eozinofilie tropicală etc.).
Pleurezii fungice parazitare și cu protozoare	1. Foarte rare. 2. Evidențierea agentului patogen în lichidul pleural, spută, fecale etc. 3. Context radioclinic și paraclinic sugestiv (echinococoză, micoze exotice etc.).
Pleurezii de origine pancreatică	1. Coexistența manifestărilor abdominale ale bolii (pancreatopatie cronică sau acută, cancer pancreatic). 2. Sediul stîng al revărsatului 3. Exsudat serohemoragic sau hemoragic cu amilazopleurie crescută.
Pleurezii cirotice	1. Context de ciroză hepatică. 2. Ascită asociată (preexistentă). 3. Transsudat pleural abundent și insensibil la evacuare (refacere rapidă).
Pleurezii lupice	1. Pleurezie exsudativă acută cu revărsat mic sau mijlociu, deseori bilateral frecvent asociată cu pericardită. 2. Afectare concomitentă a altor organe (piele, articulații, rinichi etc.). 3. Teste imunologice pozitive (celule lupice în sînge și exsudatul pleural anticorpi antinucleari etc.).
Pleurezii în artrita reumatoidă	1. Pleurezie exsudativă cu evoluție cronică la bărbați de vîrstă medie sau înaintată. 2. Revărsat mic sau mediu, cu glicopleurie scăzută la valori extreme și tendință la îngroșare pleurală. 3. Artrită reumatoidă preexistentă diagnosticată clinic și paraclinic.
Sindrom Meigs	1. Ascită+hidrotorax (transsudat) la femei. 2. Tumoare pelvină (fibrom ovarian, cistadenom, adenocarcinom etc.). 3. Dispariție după extirparea tumorii.

Evoluție, prognostic, complicații. La majoritatea pacienților PSFT este o afecțiune cu potențial de autolimitare care evoluează în medie 6—8 săptămîni după care exsudatul se resoarbe progresiv. Vindecarea spontană este frecvent însoțită de constituirea de sechele pleurale (simfiză pleurală, pahipleurită, fibrotorax), care amputează proporțional gradul limitării expansiunii pulmonare, ventilația (disfuncții ventilatorii de tip restrictiv).

Modalitățile evolutive clasice (evoluție clinică și vindecare clinică, deseori cu sechele pleurale; resorbția completă în 1—2 luni; cronicizare sau evoluție cu recidive) rămîn valabile și în prezent, cu mențiunea că, sub tratamentul antituberculos, cronicizările legate de îngroșarea pleurei și de încarcerarea plămînului colabat într-o coajă rigidă (pleurezii *de nesecat*) au devenit excepționale, iar recidivele, de asemenea foarte rare, au luat forma *rebound*-ului înregistrat după corticoterapie insuficientă.

De asemenea, complicațiile întîlnite în trecut (sincopă mortală în pleureziile masive, transformarea purulentă a exsudatului lichidian etc.) au devenit în ultimii ani rarități.

Tratament. Obiectivele tratamentului PSFT sînt: resorbția cît mai rapidă a exsudatului, vindecarea fără sechele simfizante a inflamației pleurale, prevenirea determinărilor tuberculoase ulterioare în plămîn sau în alte organe și recuperarea maximală a funcției respiratorii (2, 8).

Chimioterapia antituberculoasă nu diferă în principiile și metodele de aplicare de chimioterapia tuberculozei pulmonare active (vezi capitolul „Tuberculoza pulmonară“). Tratamentul tuberculostatic se adresează în egală măsură leziunilor specifice ale seroasei pleurale și focarelor lezionale active pulmonare sau ganglio-pulmonare, care constituie originea pleureziei (3).

Regimurile aplicate sînt variate, la baza lor aflîndu-se asociațiile duble sau triple de medicamente antituberculoase clasice (INH, SM) și moderne (RMP, EMB). În țara noastră normele oficiale ale Ministerului Sănătății prevăd aplicarea unei chimioterapii standardizate *ab initio intermitente* (bisăptămînale) și bifazice, cu durata de 9 luni. Considerată drept o formă paucibacilară de tuberculoză respiratorie, PSFT autonomă a adultului este tratată în primele 3 luni cu asociația INH + SM + EMB continuată încă 6 luni cu asociația INH + SM (sau EMB). Faza inițială a tratamentului se desfășoară în condiții de spitalizare, iar continuarea în ambulator. Întregul tratament are caracter intermitent (bisăptămînal) și strict supravegheat (se aplică de către și în prezența personalului medico-sanitar din staționare, dispensare medicale și cabinete de ftiziologie). Exceptări de la conduita terapeutică standardizată pot fi luate în considerare în cazul pleureziilor asociate cu leziuni pulmonare intens bacilifere, în cazurile cu tablou anatomo-clinic grav, precum și la unii bolnavi prezumtiv infectați cu bacili chimiorezistenți (contacți din focare cronice). În asemenea cazuri se aplică regimuri triple sau quadruple conținînd RMP (vezi capitolul „Tuberculoza pulmonară“).

Rezultatele terapeutice imediate sînt bune la peste 90% din cazuri (resorbția lichidului, cu sau fără sechele pleurale și normalizarea tabloului clinic). Repetarea puncțiilor-biopsii pleurale în cursul tratamentului a evidențiat rolul stimulant al chimioterapiei asupra proliferării țesutului fibros de înlocuire și lipsa relativă de influență asupra rapidității resorbției lichidului și îngroșării cicatriceale a pleurei. O proporție relativ redusă de cazuri reprezintă eșecuri terapeutice, caracterizate prin îngroșarea pleurelor și cronicizarea exsudatului sau prin recidiva pleureziei exsudative. Reducerea riscului ftiziogen, imediat și la distanță, de la 20—40% la sub 1% a fost clar demonstrat de numeroase cercetări.

Corticoterapia. PSFT autonomă constituie o indicație majoră a corticoterapiei suprarenale cu condiția ca tratamentul să fie instituit precoce, în faza manifestărilor acute (în primele 1—2 săptămîni de la debutul clinic). Corticoterapia, medicație antiinflamatorie, antialergică și antifibrozantă, accelerează resorbția lichidului și ameliorează net proporția rezultatelor radiologice bune. Proporția sechelelor pleurale notabile cu care se soldează vindecarea pleureziei pare a fi însă puțin modificată. Eșecul corticoterapiei în prevenirea sechelelor pleurale apare strîns legată de instituirea tardivă a tratamentului, într-un moment cînd puncția-biopsie pleurală evidențiază deja o organizare fibroasă, mai mult sau mai puțin evidentă, în sînul căreia semnătura originii tuberculoase este uneori greu de identificat (5).

Puncția-biopsie a pleurei este de altfel, considerată de tot mai mulți autori drept un mijloc de evaluare a prognosticului bolii și a validității indicației corticoterapiei. Cît privește rezultatul funcțional final, deși opiniile sînt încă divergente, se admite că asocierea corticoterapiei cu chimioterapia antituberculoasă este indicată și utilă.

Corticoidul curent folosit este prednisonul, administrat în priză unică matinală, începînd cu 25—40 mg pe zi timp de 10 zile. Ulterior doza zilnică se reduce cu 5 mg în fiecare săptămînă, *înțărcarea* survenind după 6—8 săptămîni. Întreruperea prematură sau bruscă a corticoterapiei are drept urmare *rebound*-ul fenomenelor clinice și exsudatului lichidian și necesită reluarea tratamentului cu dozele inițiale.

Toranceteza evacuatoare (cea exploratoare trebuie sistematic aplicată) este indicată în caz de exsudat abundent. Ea va trebui repetată numai la cazurile la care lichidul pleural are un potențial de refacere ridicat.

Kineziterapia. Există în prezent un acord unanim asupra rolului de prim plan ce revine kineziterapiei în recuperarea pleureticilor. Reeducarea funcțională a pleureticilor vizează evitarea formării de aderențe și simfize pleurale. Ea nu poate atinge acest obiectiv decît dacă este aplicată precoce, imediat ce pleurezia a depășit faza sa evolutivă. Manevrele curent folosite, în vederea stimulării mișcării hemidiafragmului afectat, sînt: decubitul pe partea sănătoasă, respirația profundă diafragmatică, respirația costală joasă etc.

Tratamentul chirurgical. Aplicarea corectă a chimioterapiei și corticoterapiei face relativ rare indicațiile tratamentului chirurgical. Intervenția indicată este *decorticarea pulmonară,* rezervată formelor cronicizate, cu plămînul încarcerat în pahipleurite care îi suprimă expansibilitatea și perpetuează refacerea exsudatului lichidian.

Profilaxie. Profilaxia PSFT se confundă cu profilaxia generală a tuberculozei (vezi capitolul „Tuberculoza pulmonară“).

BIBLIOGRAFIE

1. **Barnett G. D., Styblo K.** — Aspects bactériologiques et radiologiques de la tuberculose succedant à une primoinfection contractée pendant ou après l'adolescence, Bull. Un. Int. Tuberc., 1977, 52, 5—16.
2. **Bercea O.** — Trtamentul pleureziei serofibrinoase în: „Terapia tuberculozei pulmonare“ sub red. Anastasatu C., Bercea O., Kaufman S., Ed. medicală, București, 1973.
3. **Bercea O.** — Posibilități și limite în diagnosticul pleureziilor serofibrinoase, Pneumoftiziologie, 1978, 27, 71—77.
4. **Bientz M.** — Répartition étiologique des pleurésies, Rev. Prat (Paris). 1978, 28/27, 2 051—2 060.

5. **Boutin C.** — Aspects actuels des pleurésies tuberculeuses Med. Hyg., 1975, 1 163, 1 365—1 369.

6. **Brandt H. J., Mai J.** — Differentialdiagnose des Pleuraergusses durch Thorakoskopie, Pneumologie, 1971, 145, 192—202.

7. **Choffel C.** — Traitement des pleurésies tuberculeuses non purulentes chez l'adulte, în: „Les épanchements non purulents de la pléure". Expansion scientifique française, Paris, 1972.

8. **Choffel C.** — Traitement des pleurésies à liquide clair, Rev. Prat (Paris), 1978, 28/27, 2 103—2 116.

9. **Claiciu I., Plopeanu D.** — Pleurezia în contextul epidemiologic al tuberculozei, Pneumoftiziologie, 1978, 27, 105—115.

10. **Gologan I.** — Pleurezia serofibrinoasă, Ed. medicală, București, 1958.

11. **Hinshaw H. C., Garland A.** — Diseases of the chest, Saunders Company, W. B., 1969.

12. **Lupașcu I.** — Pleurezia serofibrinoasă tuberculoasă, Ftiziologia, 1969, 18, 393—408.

13. **Miguères J., Jover A.** — Biochimie des épanchements pleuraux non purulents, în: „Les épanchements non purulents de la pleure". Expansion scientifique française, Paris, 1972.

14. **Nasta M., Eskenasy Al., Nicolescu P.** — Morfopatologia tuberculozei, Ed. medicală, București, 1957.

15. **Roche G.** — Radiologie des épanchements pleuraux, în: „Les épanchements non purulents de la pleure". Expansion scintifique française, Paris, 1972.

16. **Stoicescu P.** — Teză de doctorat în medicină, I.M.F., București, 1978.

26.2. PLEUREZIILE NETUBERCULOASE

Pleureziile netuberculoase constituie un grup de afecțiuni cu o diversitate etiologică extrem de mare. Procesul patologic care conduce la apariția exsudării pleurale poate fi strict localizat la pleură, poate afecta concomitent pleura și parenchimul pulmonar sau poate fi expresia unei boli localizate la alt organ sau a unei boli multisistemice sau generale. Indiferent de tipul etiologic, exsudatul rezultă din creșterea permeabilității membranei pleurale, produsă prin inflamație, infecție, infarctizare, neoplazie sau obstrucție limfatică.

Pentru diagnosticul unei pleurezii sînt esențiale două momente:

a) diferențierea strictă de un trassudat pleural;

b) identificarea etiologiei pleureziei prin metode morfologice, bacteriologice, biochimice sau serologice, integrate rațional cu datele examenului clinic general.

O clasificare etiologică relativ completă a revărsatelor pleurale exsudative se găsește în tabelul I. Clasificarea nu ține seama de frecvența diverselor tipuri etiologice, element care trebuie să intre totdeauna în judecata clinică. Din acest punct de vedere pe lîngă tuberculoza pleurală, încă destul de frecventă, pleureziile neoplazice, pleureziile postpneumonice și cele postembolice, grupează marea majoritate a exsudatelor pleurale intîlnite în practica medicală curentă. Celelalte tipuri etiologice, cu mult mai rare, trebuie să intre în diagnosticul diferențial în toate situațiile în care etiologiile comune nu pot fi susținute cu argumente suficiente și convingătoare.

Clasificarea etiologică a pleureziilor (după Light)

1. Boli infecțioase
   - Tuberculoza
   - Infecții bacteriene
   - Infecții virale
   - Infecții fungice
   - Infecții parazitare
2. Boli neoplazice
   - Mezoteliom
   - Metastaze
3. Boli de colagen
   - Lupus eritematos sistemic
   - Artrită reumatoidă
4. Infarct pulmonar
5. Boli gastrointestinale
   - Pancreatită
   - Abces subfrenic
   - Ruptură esofagiană
   - Abces hepatic
   - Boala Whipple
   - Hernie diafragmatică
6. Traumatism
   - Hemotorax
   - Chilotorax
7. Hipersensibilizare la droguri
   - Nitrofurantoină
   - Methisergide
8. Alte boli
   - Expunere la azbest
   - Uremie
   - Sindrom postinfarct
   - Anomalii congenitale ale limfaticelor
   - Postiradiere

DIFERENȚIEREA TRANSSUDATELOR DE EXSUDATELE PLEURALE

Prima problemă care se ridică în fața unui revărsat pleural se referă la diferențierea între transsudat sau exsudat, prezența exsudatului implicînd condiții etiologice foarte diverse și proceduri diagnostice adesea complicate. În transsudate suprafața pleurală nu este afectată de un proces patologic și acumularea de lichid pleural rezultă din descreșterea presiunii coloidoosmatice sau din creșterea presiunii hidrostatice în circulația sistemică sau pulmonară. În exsudate există totdeauna un proces patologic pleural, în cadrul unei boli locale sau unei boli generale — cu creșterea permeabilității capilare pentru proteine sau acumulare de lichid prin obstrucție limfatică.

Testul cel mai utilizat pentru separarea transsudatului de exsudat este măsurarea concentrației de proteine în lichidul pleural, revărsatele cu o cantitate de proteine sub 3 g% fiind apreciate ca transsudate, iar cele cu o concentrație mai mare de 3 g% ca exsudate. Acest criteriu, deși larg acceptat, nu poate fi considerat ca un indicator absolut al mecanismului de producere al revărsatului pleural, fiindcă de exemplu unele revărsate pleurale neoplazice pot avea tranzitoriu sau la debut concentrație de proteine sub 3%, iar unele revărsate pleurale cu evoluție prelungită din insuficiența cardiacă congestivă pot avea caractere de exsudat. Un indicator mai fidel al diferențierii transsudatului de exsudat pare a fi valoarea raportului $\frac{\text{proteine pleurale}}{\text{proteine serice}}$, care este egal sau mai mare de 0,5 în exsudate și sub această valoare în transsudate. Pentru practica zilnică reacția Rivalta poate separa transsudatele de exsudate, cazurile dubioase urmînd a fi evaluate prin celelalte metode mai complicate. Greutatea specifică sau densitatea lichidului pleural este uneori întrebuințată drept criteriu de separare a transsudatului de exsudat, densitatea fiind proporțională cu concentrația de proteine; în transsudate densitatea este sub 1 016, iar în exsudate peste această valoare. Se apreciază că o densitate de 1 016 corespunde unui conținut de 3 g%, iar o deviație de ± 0,003 reprezintă aproximativ 1 gram proteină la 100 ml.

În ultimul timp valorile LDH pleurale în corelație cu ale LDH serice sînt acceptate ca un criteriu mai fin și mai fidel de separare a transsudatului de exsudat. Activitatea lacticodehidrogenazei este corelată cu constituenții globulinici ai revărsatului pleural și cu bogăția celulară a acestuia. Se consideră că în exsudate raportul $\frac{\text{LDH pleural}}{\text{LDH seric}}$ este $\geqslant 0{,}6$ sau valorile LDH pleural sînt mai mari de 2/3 față de LDH seric; valorile sub datele semnalate se întîlnesc în transsudate.

În concluzie, lăsînd la o parte concentrația de proteine în lichidul pleural, exsudatele trebuie să îndeplinească cel puțin unul din următoarele criterii:

$$\frac{\text{Proteine lichid pleural}}{\text{Proteine serice}} \geqslant 0{,}5$$

$$\frac{\text{LDH pleural}}{\text{LDH seric}} \geqslant 0{,}6$$

LDH pleural $> 2/3$ din LDH seric; în absența celor trei criterii, revărsatele pleurale trebuie clasificate ca transsudate.

BIOPSIA PLEURALĂ

Biopsia pleurei parietale cu ajutorul unui ac special a devenit o metodă esențială de diagnostic la pacienții cu o boală pleurală de etiologie necunoscută. Ea implică puncția biotică cu un ac Cope sau Abrams și recoltarea de mici fragmente care sînt supuse examenului histologic și eventual efectuării de culturi pentru identificarea bacilului Koch.

Prepararea bolnavilor pentru biopsie pleurală este similară cu cea utilizată în toracenteză. Selecția cazurilor depinde de contextul clinic, indicațiile cele mai frecvente fiind suspiciunea de o boală granulomatoasă sau de neoplazie. Specimene pleurale corespunzătoare de a fi analizate se obțin pînă la 85% din cazuri. Incapacitatea de a obține pleură la biopsie depinde de numeroși factori printre care experiența medicului, cantitatea de lichid din pleură și grosimea pleurei patologice.

Există două contraindicații pentru biopsia pleurală: tendința la sîngerare patologică și empiemul pleural. Pentru a se efectua biopsia, timpul de sîngerare și coagulare trebuie să fie în limite normale, timpul de protrombină cel puțin 50% din valoarea martorului și numărul de trombocite peste 100 000 mm^3.

Complicațiile biopsiei pleurale sînt rare, mai puțin de 4% din cazuri, și constau din pneumotorax, hemotorax și excepțional diseminarea tumorii sau infecției la peretele toracic. Printre 1 400 biopsii raportate de A. K. Pierce (în Guenter și Welch) au existat 57 de complicații, dar numai la 3 a fost necesar un tratament.

Procentajul de diagnostice specifice obținute prin biopsie pleurală depinde de selecția bolnavilor. Pentru tuberculoză și neoplazii specificitatea de diagnostic variază între 50 și 80%. Dacă cultura materialului biopsiat se combină cu examenul histologic, diagnosticul de tuberculoză poate fi precizat pînă la 95% din cazuri.

În diagnosticul etiologic al exsudatelor pleurale, biopsia pleurală reprezintă o metodă adesea indispensabilă și ultimă, după ce examenele citologic, biochimic, serologic sau bacteriologic nu au adus argumente convingătoare pentru definirea unei etiologii.

PLEUREZIA POSTPNEUMONICĂ

Împărțirea clasică în pleurezii parapneumonice și metapneumonice nu mai este utilizată astăzi, criteriul esențial de diferențiere acceptat fiind absența sau prezența germenilor în lichidul pleural; de obicei în absența germenilor lichidul are aspect citrin sau opalin, pe cînd în pleureziile cu germeni lichidul capătă aspect purulent. Primele mai sînt descrise ca pleurezie postpneumonică, iar secundele ca empiem pleural.

Etiologie. Pleureziile postpneumonice apar de obicei în pneumoniile bacteriene și foarte rar în pneumoniile virale sau cu micoplasme.

Tablou clinic. În pneumonia pneumococică o reacție pleurală fibrinoasă, manifestă clinic, este prezentă la o proporție mare de bolnavi. În unele cazuri tardiv diagnosticate sau incorect și tardiv tratate, se instalează o reacție exsudativă pleurală, de obicei mică sau medie, dar posibil și importantă. Pleurezia se însoțește de febră, durere pleurală și accentuarea tusei. Examenul clinic obiectiv este caracteristic, identificînd prezența concomitentă a sindromului de condensare și a unui sindrom lichidian supraadăugat, cu matitate, diminuarea sau abolirea transmiterii vibrațiilor vocale și suflu tubopleuretic. Rareori sindromul lichidian pleural este pe primul plan, manifestările clinice ale pneumopatiei acute fiind nerevelatoare.

Examene paraclinice. Examenul radiologic este totdeauna concludent, identificînd imaginea lichidiană și inconstant condensarea pulmonară.

Revărsatul pleural este exsudat, cu mare cantitate de fibrină, citrin, opalin sau chiar turbid. Citologia pleurală relevă o proporție importantă de polinucleare neutrofile și rare limfocite, dar nu polinucleare în masă, degenerate, ca în empiem. Culturile din lichid sînt sterile. Cu toate acestea pleureziile postpneumonice trebuie să fie totdeauna privite ca empieme pulmonare potențiale, mai ales dacă germenii cauzali ai pneumoniei sînt stafilococul, *Klebsiella pneumoniae* sau alți germeni rezistenți la antibiotice.

Evoluția pleureziei postpneumonice este de obicei favorabilă, vindecîndu-se odată cu procesul inflamator parenchimatos. În cazurile mai tardiv diagnosticate și tratate se poate constitui o pleurezie închistată, de obicei trenantă sau chiar un empiem pleural. Dacă evoluția pleureziei este prelungită, riscurile purulenței sînt relativ mari, fapt care impune puncții pleurale repetate pentru diagnostic citologic și bacteriologic.

Tratamentul pleureziei postpneumonice se face cu antibioticele de elecție pentru boala parenchimatoasă, la care se adaugă tratament antiinflamator (aspirină, indometacin, oxifenbutazonă) și evacuarea lichidului, în caz de revărsat pleural mai important sau cu evoluție prelungită.

* * *

Pneumoniile virale (gripa, adenovirusuri, grup Coxsackie, psitacoza) sau cu *Mycoplasma pneumoniae* nu produc exsudate pleurale decît foarte rar și în orice caz în cantitate mică. De obicei, pleurezia este nedetectabilă clinic sau se identifică numai radiologic, prin examenul în decubit lateral. Uneori pleurezia se asociază cu pericardită, ca în infecția cu virusuri echo- sau Coxsackie.

Lichidul este exsudat, cu leucocite variind între 100 și 6 000/mm^3, de obicei limfocite. Evoluția revărsatului pleural este scurtă, sub o săptămînă, cu vindecarea fără sechele pleurale și după o medicație antiinflamatorie comună.

Diagnosticul de pleurezie virală sau cu *Mycoplasma* trebuie să fie un diagnostic de excepție, urmînd a fi acceptat numai după studii virusologice sau serologice concludente. Se consideră o dovadă a infecției virale izolarea virusului, în special din lichidul pleural sau detectarea creșterii de cel puțin 4 ori a titrului anticorpilor virali în ser sau în lichidul pleural. O cantitate medie sau importantă de lichid pleural, chiar dacă sînt prezente semnele infecției virale, exclude de obicei o pleurezie virală sau cu *Mycoplasma*.

PLEUREZIA NEOPLAZICĂ

Este probabil cea mai frecventă cauză de exsudat pleural după vîrsta de 40 de ani și însumează cel puțin 40% din totalul pleureziilor. Pentru orice pleurezie fără diagnostic evident la adult și vîrstnic, neoplazia reprezintă fără îndoială prima etiologie probabilă.

Se consideră clasic că revărsatele pleurale neoplazice au trei caracteristici aproape specifice care facilitează diagnosticul: lichid hemoragic sau serohemoragic, reformarea lichidului într-un ritm rapid după toracenteză și citologia pozitivă pentru celule maligne. În fapt niciuna din aceste caracteristici nu este absolută. Lichidul pleural, mai totdeauna exsudat, poate fi citrin tot atît de frecvent ca și hemoragic și numărul de eritrocite poate varia între cîteva sute și 100 000/mm^3. Refacerea rapidă a lichidului nu este regula și este dependentă de mecanismele variate prin care se realizează exsudarea. La unii bolnavi care primesc corticoterapie în afara unui diagnostic etiologic, revărsatul pleural poate chiar regresa, iar spontan sau sub tratament lichidul pleural poate fi înlocuit de o adevărată *pahipleurită* neoplazică. În sfîrșit, deși adesea examenul citologic arată celule neoplazice, izolate sau în placarde, la cel puțin 40% din bolnavii cu pleurezie malignă, celulele neoplazice pot fi absente în mod absolut sau din specimenele examinate, sau confundate cu aspecte morfologice considerate în limitele normalului. Chiar biopsia pleurală nu reușește să stabilească diagnosticul de malignitate decît la 2/3 pînă la 3/4 din totalul pleureziilor maligne.

De fapt cele trei caracteristici menționate se întîlnesc izolat sau asociate de obicei în pleurezia malignă din cadrul unei neoplazii avansate, nu însă în etapele relativ de început ale bolii și în nici un caz în toate marile tipuri etiologice ale revărsatelor pleurale maligne.

Neoplasmul bronșic prin marea sa incidență este astăzi cea mai frecventă cauză de pleurezie malignă. Se apreciază că 50% din bolnavii cu neoplasm bronșic fac în cursul evoluției bolii un revărsat pleural, de obicei unilateral. După clasificarea TNM, prezența pleureziei neoplazice semnifică o leziune T_3 de neoplasm bronșic și contraindică intervenția chirurgicală. Așadar, în marea majoritate a cazurilor apariția pleureziei este o manifestare relativ tardivă a neoplaziei, după ce diagnosticul de tumoare bronhopulmonară a devenit evident. Numai la o extrem de mică proporție de bolnavi (după Mayer E. la 1%), pleurezia este primul semn care conduce la diagnosticul principal de neoplazie bronșică.

Aspectul clinic al pleureziilor din cursul neoplasmului bronșic este relativ variat, mecanismele de producere ale exsudării pleurale sînt multiple. Sînt luate în considerare patru mecanisme posibile:

a) extensia pleurală directă de la o tumoare, în special periferică sau infiltrarea pleurală prin metastazare vasculară; b) infiltrarea limfatică mediastinală cu obstrucție limfatică și descreșterea absorbției de lichid și proteine pleurale; c) pleurezie în cadrul unei pneumonii obstructive neoplazice; d) obstrucție venoasă, în special, la nivelul cavei superioare, cu creșterea presiunii la nivelul pleurei parietale.

Evident că revărsatele pleurale produse prin primul mecanism citat se însoțesc de citologie pleurală pozitivă și au toate caracterele unei pleurezii maligne, pe cînd în celelalte situații citologia este negativă și aspectul clinic mult deviat față de tiparele clasice.

Majoritatea bolnavilor cu revărsat pleural prin carcinom bronșic au în principal manifestări clinice dependente de procesul primar și nu de pleurezie. Existența pleureziei poate fi bănuită prin agravarea dispneei, disproporționată față de mărimea tumorii, prin apariția unei dureri de tip pleural sau prin agravarea nemotivată a tusei. De obicei, examenul clinic este concludent evidențiind revărsat pleural unilateral de volum variabil. Prezența unui revărsat bilateral este neobișnuită într-un carcinom bronșic și cînd această situație, se produce existența unei mase mediastinale este dovedită clinic sau radiologic. La majoritatea pleureziilor din carcinomul bronșic, diagnosticul neoplaziei bronșice este obiectivat prin examenul radiologic, bronhoscopic sau citologie bronșică.

Lichidul pleural obținut prin toracenteză este exsudat, serohemoragic sau citrin, cu număr de eritrocite variind între cîteva sute și 100 000/mm^3. Numărul de leucocite este în jur de 2 500—5 000/mm^3, majoritatea, limfocite. Celule cu caracter malign pot fi identificate între 20 și 60 pe 100 din cazuri (Lewel J.R.) depinzînd de gradul de extensie tumorală directă pleurală, de tehnologia de preparare a frotiurilor examinate și nu în cele din urmă de experiența citopatologului. Biopsia pleurală însăși, nu poate releva un diagnostic definitiv decît în aproximativ 60—100 din cazuri (A. K. Pierce in Welch). Studiul biochimic al lichidului pleural de asemenea este necaracteristic, deşi uneori sugestiv: glucoză normală, LDH şi/sau amilază pleurală crescute. Valori mari ale LDH lichidului pleural orientează diagnosticul către pleurezie neoplazică, fără a fi specifice pentru un anumit tip de neoplazie.

Evoluţia spontană a pleureziei maligne din cancerul bronşic este de obicei progresivă, cu refacerea relativ rapidă a exsudatului după toracenteză şi reducerea progresivă a funcţiei ventilatorii, atît prin tumoare, cît şi prin volumul lichidului sau atelectazie. La unii bolnavi apar concomitent pericardită lichidiană şi semne de insuficienţă cardiacă dreaptă.

Principiile de tratament al pleureziei din neoplasmul bronşic sînt axate pe principiile aplicabile în tumoarea bronşică, în raport cu stadiul său evolutiv (clasificarea TNM), tipul citologic şi starea gazdei.

Întrucît prezenţa pleureziei indică o leziune T_3, intervenţia chirurgicală este contraindicată şi speranţele se îndreaptă către chimioterapie şi/sau radioterapie. În cazul în care se estimează că tumoarea bronşică poate avea şanse de regresie sub una din cele două modalităţi terapeutice complimentare şi revărsatul pleural este mic sau mediu, se va aplica polichimioterapie sistemică sau radioterapie. Acestea pot eradica revărsatul pleural şi întîrzia evoluţia tumorii bronhopulmonare. Dacă revărsatul pleural este voluminos este indicat tratament local, fie prin evacuarea lichidului (toracenteze repetate sau toracostomie cu tub de drenaj), fie prin instilarea locală, repetată de agenţi sclerozanţi care tind să realizeze o simfiză pleurală (administrarea locală de Tio-Tepa 10—20 mg la 3—4 zile, sau Tetraciclină 500 mg diluată în 30 ml ser fiziologic). Aceste modalităţi de tratament au un efect limitat şi în majoritatea cazurilor singura alternativă rămîne o medicaţie simptomatică.

Tumorile pleurale metastatice, cu punct de plecare într-un organ extratoracic, reprezintă a doua cauză importantă de pleurezie malignă. Tumoarea de origine este frecvent neoplasmul mamar, urmată de neoplasmul de ovar, uter, pancreas, stomac, rinichi sau alte localizări gastrointestinale sau urinare.

Revărsatele pleurale prin cancer metastazat se produc prin două mecanisme care se pot asocia: a) focare de metastază, hematogene sau limfatice, afectînd în principal pleura viscerală, dar uneori şi pe cea parietală; b) adenopatie mediastinală cu blocarea drenajului limfatic şi incompleta reabsorbţie de lichid din spaţiul pleural. Evident că numai pleureziile prin focare de metastaze pleurale dau o citologie pozitivă pentru celule maligne.

Tumoarea primară poate fi evidentă şi diagnosticată atunci cînd se identifică clinic sau radiologic revărsatul pleural sau mai rar ea poate fi mică, asimptomatică şi nediagnosticată, revărsatul pleural apărînd *autonom* sau fără etiologie. Mai rar pleurezia apare la mare distanţă de timp de tumoarea iniţială considerată eradicată, ca în neoplasmul de sîn, ceea ce multiplică posibilităţile etiologice. În ultimele două eventualităţi, diagnosticul etiologic al pleureziei maligne prin metastazare pleurală întîmpină dificultăţi extrem de mari.

De obicei pleureziile metastatice sînt mai mult bilaterale decît unilaterale, şi întrunesc mai totdeauna caracteristicile generale ale pleureziilor maligne anterior semnalate: lichid serohemoragic, refacerea rapidă a exsudatului, diagnostic citologic frecvent pozitiv. În plus examenul clinic evidenţiind tumoarea primară sau alte locuri de metastazare şi examenul radiologic, cu imaginile macronodulare uni- sau bilaterale sau adenopatiile mediastinale, fac ca formularea diagnosticului de pleurezie malignă să fie relativ uşor.

Tratamentul pleureziei metastatice este similar cu cel al pleureziei abundente din neoplasmul bronşic, principalele modalităţi terapeutice paleative rămînînd toracentezele repetate, drenajul pleural continuu şi/sau administrarea intrapleurală de substanţe citostatice.

Limfoamele maligne sînt a treia cauză importantă de pleurezie malignă după neoplasmul bronşic şi cancerul de sîn. De obicei cînd apare pleurezia, limfoamele se găsesc în stadiile II, III sau IV de evoluţie şi sînt prezente adenopatia mediastină şi/sau afectarea parenchimatoasă pulmonară. Boala Hodgkin şi limfoamele nehodgkiniene produc pleurezia, fie prin invazia directă a pleurei viscerale, fie prin obstrucţie limfatică.

Revărsatul pleural, mai frecvent bilateral decît unilateral, este de obicei mic şi asimptomatic. Uneori la debut este unilateral şi asociat cu pericardită. Dacă pleurezia este voluminoasă şi bilaterală afectarea parenchimatoasă şi/sau adenopatia mediastinală sînt importante şi relativ uşor de evidenţiat.

Rareori pleurezia din limfom apare ca o manifestare izolată; în majoritatea cazurilor sînt prezente unul sau mai multe semne clinice sau de laborator sugestive: febră, adenopatie localizată sau difuză, splenomegalie, hepatomegalie, anemie, limfopenie sau limfocitoză periferică neexplicată, sindrom inflamator biologic etc. Examenul radiologic toracic relevă mai totdeauna adenopatia hilară sau mediastinală uni/sau bilaterală şi mult mai rar modificări parenchimatoase pulmonare de tip infiltrativ, reticulonodular sau linear cu dispoziţia perihilară sau condensări segmentare ori lobare. Combinaţia imaginilor pleurale, mediastinale şi eventual pulmonare este înalt sugestivă pentru limfom.

Lichidul pleural în limfoamele toracice este exsudat citrin sau serohemoragic, uneori cu aspect chilos. Citologia este adesea necaracteristică, cu un exces important de limfocite, peste 90% (Yam L.T.). În limfoamele nehodgkiniene cu agresivitate mare, clasic separate ca reticulosarcom şi limfosarcom, celulele maligne realizează aproape întreaga populaţie a lichidului. În boala Hodgkin citologia pleurală este însă mai totdeauna necaracteristică, cu predominanţa limfocitelor; uneori sînt prezente plasmocite bi- sau multinucleate şi/sau celule Sternberg—Reed.

Cheia diagnosticului de pleurezie evoluînd în cadrul unui limfom rezultă evident nu atît din aspectele lichidului pleural, care excepţional pot fi revelatoare, cît din contextul clinic, evaluat cu meticulozitate.

Leucemiile rareori produc exsudate pleurale cantitativ reduse, diagnosticate prin examen sistematic. Concomitent se pot identifica radiologic manifestări pulmonare de tip infiltrativ. În hilul pleural, citrin sau serohemoragic, se găsesc modificări citologice specifice pentru fiecare tip de leucemie. În leucemia acută citologia pleurală este formată în mare parte din blaşti, cu acelaşi aspect ca în sîngele periferic; în leucemia limfoidă cronică populaţia celulară din lichidul pleural constă aproape în întregime din limfocite; în leucemia granulocitară cronică aspectul citologic pleural se aseamănă cu cel al sîngelui periferic sau al măduvei.

Tratamentul pleureziei din limfoamele maligne se face în raport cu protocoalele terapeutice ale stadiului de boală în care se găsește limfomul. Mai mult decît în alte revărsate pleurale maligne polichimioterapia și/sau radioterapia pot furniza rezultate apreciabile.

Mezoteliomul pleural este o tumoare rară care ia naștere din mezoteliul pleurei parietale sau viscerale. Roberts pe 640 de necropsii a descoperit numai 20 de cazuri, iar Knoll și Mazel într-o perioadă de 20 de ani, 138 de observații.

Este clasică împărțirea în mezoteliom localizat sau solidar și mezoteliom difuz.

Forma localizată, diagnosticată de obicei radiologic, se comportă ca o tumoare benignă și evoluează aproape totdeauna fără revărsat pleural. Ea tinde să aibă structură predominant mezenchimală și aspect macro- și microscopic de fibrom sau fibrosarcom. Astfel, termenul de mezoteliom localizat nu permite totdeauna să se conchidă asupra benignității tumorii.

Forma difuză este mai frecventă și evoluează ca o tumoare malignă, invadînd spațiul pleural și antrenînd formarea unui revărsat pleural extensiv. Invazia neoplazică se extinde la peretele toracic, pericard, pleura contralaterală și bineînțeles plămînul subiacent. Metastazarea pe cale limfatică sau hematogenă este frecventă, afectînd predominant ganglionii hilari și mediastinali, peritoneul, ficatul și osul.

Sînt descrise mai multe forme histologice în mezoteliomul difuz: tubulopapilar, sarcomatos, nediferențiat poligonal și mixt. Tipul tubulopapilar este cel mai frecvent și se aseamănă cu un adenocarcinom; de altfel diferențierea sa de adenocarcinom metastatic se face cu extremă dificultate. Separarea celorlalte tipuri histologice cere din partea patologistului experiență și cunoștințe complexe.

Mezoteliomul pleural, localizat sau difuz, este o tumoare care poate apărea la orice vîrstă, dar majoritatea cazurilor se înregistrează la bărbați între 40 și 60 de ani. Wagner și colab. au semnalat primii asociația dintre mezoteliomul difuz și expunerea la asbest. Ulterior au fost adunate numeroase date care confirmă relația asbest—mezoteliom; identificarea concomitentă de corpi asbestozici în plămîn, producerea experimentală de mezoteliom după injectarea de asbest intrapleural, apariția de manifestări pleurale variate (pleurezie, plăci fibroase sau calcare) la indivizii care lucrează în mediu cu asbest. În patologia profesională perioada, între expunerea la asbest și dezvoltarea tumorii este lungă, de obicei între 20—40 de ani, ceea ce face ca relația patogenică să rămînă ignorată.

Mezoteliomul localizat este de obicei asimptomatic descoperindu-se cu ocazia unui examen radiologic de rutină; uneori bolnavii au simptome nespecifice ca tuse și durere pleurală. Revărsatul pleural, exsudat, apare foarte rar și nu este specific pentru diagnostic.

În schimb mezoteliomul difuz este mai totdeauna simptomatic, tulburările principale fiind durerile toracice, dispneea, tusea și pierderea ponderală. Variabil se pot adăuga febra, hemoptizia, poliartralgii migratorii, osteoartropatie hipertrofiantă și hipoglicemie. Majoritatea bolnavilor au de asemenea revărsat pleural cu caractere neoplazice sau un hemitorace imobilizat printr-o *pahipleurită* neoplazică, care oblitereaza spațiul pleural, lăsînd mici cantități de lichid închistat și tracționînd mediastinul de partea tumorii. În evoluție sindromul lichidian pleural se poate asocia cu semne de revărsat pericardic şi/sau peritoneal, prin extensia mezoteliomului şi la aceste seroase.

Radiologia poate sugera un diagnostic corect în unele situaţii. De exemplu mezoteliomul circumscris se poate prezenta ca o masă omogenă, relativ rotundă, situată perietal sau periferic, contiguă cu pleurala sau cu o scizură interlobară; marginile tumorii pot fi bine circumscrise sau chiar difuze, sugerînd în acest caz malignitatea, mai ales dacă sînt prezente şi leziuni costale de vecinătate. Aspectul cel mai frecvent întîlnit în mezoteliomul difuz este acela de revărsat pleural masiv, de obicei fără deplasare de mediastin cum se întîmplă în revărsatele de altă etiologie. După evacuarea lichidului se pot pune în evidenţă, cu relativă dificultate, opacităţi pleurale festonate caracteristice. Dacă apar imagini mediastinale concomitente ele pot exprima fie invazia metastazică a acestei regiuni, fie localizarea tumorii la nivelul pleurei mediastinale.

Lichidul pleural din mezoteliom este exsudat, serohemoragic sau mai rar citrin, cu LDH variabil crescut. Baza diagnosticului, pe lîngă manifestările clinice şi radiologice sugestive este constituită de identificarea celulelor specifice maligne prin citodiagnostic sau prin biopsie pleurală. Totuşi, marea variabilitate a tipurilor histologice poate conduce, cel mai adesea la diagnosticul de adenocarcinom metastatic sau tumoare cu altă localizare. Astfel, după Knolle din 128 de mezotelioame dovedite anatomic, diagnosticul clinic a fost exact la 41; la 24 a figurat diagnosticul de tumoare metastatică, la 50 de cancer bronşic, la 18 altă tumoare şi la 8, diagnosticul nu a fost nici măcar evocat.

Evoluţia bolii este evident diferită în formele locale şi benigne şi în formele maligne. Pentru primele excizia chirurgicală după toracotomie asigură foarte adesea vindecarea. Mezotelioamele difuze au evoluţie severă, dar durata de supravieţuire este mai mare decît în neoplasmul bronşic. Astfel, într-un raport a lui Oels şi colab., din 37 de cazuri cu mezoteliom malign, 28 au decedat între 1 şi 70 de luni de la diagnostic, iar 5 erau în viaţă între 9 şi 60 de luni de la apariţia simptomelor. În aceste forme este indicată radioterapia locală sau chimioterapia generală sau locală, ca şi în celelalte neoplazii pleurale.

PLEUREZIA POSTEMBOLICĂ

Pleurezia postembolică reprezintă una din cauzele frecvent ignorate ale sindromului lichidian pleural. Ea însoţeşte între 17 şi 56% din episoadele embolice pulmonare şi în special infarctele multiple sau relativ voluminoase.

Patogenia sindromului lichidian care însoţeşte embolismul nu este clară, dar mai probabil pleurezia este urmarea dispoziţiei subpleurale a infarctului, procesului de necroză ischemică specifică şi inflamaţiei nespecifice în zona pleurală adiacentă.

Participarea pleurală se rezumă uneori la prezenţa unui exsudat fibrinos la nivelul pleurei viscerale şi eventual parietale, cu simptomatologia sa caracteristică. Mai frecvent la exsudarea fibrinoasă relativ localizată se adaugă apariţia unui exsudat pleural serohemoragic, franc hemoragic sau serocitrin. Pleurezia are volum mic sau mediu, este dispusă în marea cavitate sau interlobar și regresează relativ rapid (7—14 zile), uneori înaintea infarctului pulmonar.

Tabloul clinic al pleureziei postembolice poate fi tipic cînd este asociată triada: a) flebotromboză de obicei profundă, femuroiliacă sau a venelor gambei; b) tablou clinic de infarct pulmonar cu junghi toracic, subfebrilitate, hemoptizie și imagine radiologică pulmonară sugestivă; c) pleurezie mică sau medie rapid regresivă cu lichid serohemoragic sau serocitrin.

Adesea lipsesc manifestările clinice cunoscute ale primului sau primilor 2 termeni ai triadei sau sînt înlocuite printr-o asociație de elemente clinice, care își valorifică importanța lor diagnostică în contextul apariției pleureziei de etiologie incertă. Astfel, semnele clasice ale flebotrombozei pot lipsi în tot cursul evoluției, pot apărea după instalarea infarctului — pleureziei sau pot fi înlocuite numai de prezența factorilor de risc ai trombozei venoase: imobilizare prelungită, insuficiență cardiacă congestivă la valvulari sau persoane vîrstnice, infarct miocardic, neoplazii avansate intervenții chirurgicale abdominale sau pe micul bazin, fracturi de bazin sau ale membrelor inferioare, stare postpartum etc. Studiile flebografice sau cu fibrinogen marcat cu I^{131} au demonstrat în astfel de situații tromboze venoase *latente* la cel puțin 30% din bolnavi. De asemenea manifestările clinice sau/și radiologice de infarct pulmonar pot fi înlocuite de alte aspecte care sugerează tromboembolismul pulmonar în contextul factorilor de risc sau a prezenței trombozei venoase ca de exemplu: accese de dispnee și/sau tahicardie sau tahiaritmie paroxistică neexplicată; hemoptizie izolată sau asociată cu manifestările precedente; agravarea nemotivată a insuficienței cardiace sau lipsa de răspuns a acestuia la un tratament corect; subicter, insuficiență cardiacă recentă, subfebră etc. Semnele clasice radiologice de infarct pulmonar pot fi prezente sau mascate de prezența sindromului lichidian pleural. Evident că în toate aceste situații clinice speciale diagnosticul de tromboembolism pulmonar se formulează pe baza datelor de context clinic, obiectivate prin scintigrafie pulmonară.

Pleurezia postembolică este în majoritatea cazurilor unilaterală, dar poate fi și bilaterală în caz de tromboembolism recurent. Apariția revărsatului pleural este asociată cu subfebrilitate, dureri toracice cu caracter pleural, eventual dispnee disproporționată față de volumul lichidului. Intensitatea manifestărilor clinice este dependentă în principal de volumul embolizării pulmonare și a infarctării consecutive. Rareori pleurezia postembolică este o constatare de examen clinic, în afara unui context clinic evocator. De obicei, examenul fizic relevă un revărsat pleural unilateral, mic sau mediu, cu sau fără frecături pleurale și fără alte anomalii pleuropulmonare.

Examene paraclinice. Radiologic, semnele de revărsat pot fi asociate cu o imagine de condensare sugerînd infarctul pulmonar, de aceeași parte sau cu opacități multiple în ambele cîmpuri pulmonare, ca urmare a recurenței tromboemboliilor. În cazuri îndoielnice diagnosticul de tromboembolism se bazează pe scintigrafie pulmonară și eventual pe angiografia pulmonară.

Lichidul pleural obținut prin puncție este exsudat serohemoragic sau serocitrin, bogat în fibrină. Eritrocitele din lichid variază între cîteva mii și cîteva sute de mii pe mm^3, iar leucocitele între cîteva sute și 25 000 pe mm^3. Există o tendință pentru leucocite de a fi în special polinucleare neutrofile, dar la o proporție din bolnavi limfocitoza pleurală este predominantă; excepțional se remarcă aspectul de pleurezie cu eozinofile. În ansamblu compoziția și aspectul lichidului pleural nu sînt specifice pentru pleurezia postembolică, diagnosticul etiologic formulîndu-se în contextul clinic general.

Evoluția pleureziei postembolice este regresivă în 7—14 zile cu excepția situațiilor în care tromboembolismul pulmonar este recurent; rareori revărsatul pleural este voluminos impunînd evacuarea, ca de exemplu în insuficiențele cardiace refractare cu infarcte pulmonare succesive.

Tratamentul pleureziei postembolice este similar cu cel al tromboembolismului pulmonar. Medicația anticoagulantă întîi cu Heparină, apoi cu antivitamine K, va fi administrată minim 3—6 luni, în raport cu boala de bază, urmărindu-se în primele două săptămîni evoluția cantității și aspectului lichidului. Uneori sub tratament anticoagulant lichidul pleural devine franc hemoragic și crește cantitativ, elemente care impun fie controlul dozelor, fie suspendarea temporară a medicației, cu tot riscul recidivelor tromboembolice. De obicei pleurezia se vindecă rapid, fără sechele pleurale semnificative.

PLEUREZIA DIN LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC

Lupusul eritematos sistemic (LES) reprezintă o cauză rară de pleurezie în comparație cu tuberculoza și pleureziile tumorale. Cu toate acestea recunoașterea acestei etiologii la un revărsat nu mai este astăzi o excepție, odată cu mai buna cunoaștere a bolii lupice.

Modificările pleurale variate pot apărea în evoluția LES pînă la 74% din pacienți (Gould), dar manifestarea principală rămîne pleurezia întîlnită variabil între 33/100 și 55/100 în ansamblul bolnavilor (Ropes; Dubois).

Pleurezia poate fi, mai rar, prima manifestare a LES, situație în care precizarea etiologiei lupice este adesea imposibilă dacă nu sînt efectuate de rutină teste biologice pentru diagnosticul LES la orice pleurezie de origine neclară. Cel mai frecvent pleurezia apare în evoluția unui LES deja diagnosticat pe baza semnelor și simptomelor semnificative.

Tablou clinic. Revărsatul pleural este de obicei mic sau mediu, unilateral; mai rar apare succesiv bilateral, eventual însoțind alte determinări seroase. Afecțiunea pleurală îmbracă aspectul unei pleurezii febrile sau subfebrile, localizată în marea cavitate, fără simptome zgomotoase sau cu durere pleurală medie. Mai rar revărsatul pleural este descoperit numai prin examen obiectiv sau explorarea radiologică toracică, efectuate la un bolnav cu LES manifest. Pleurezia poate fi singura manifestare toracică a LES; uneori ea se asociază cu pericardită fibrinoasă sau exsudativă sau cu leziuni infiltrative pulmonare, macronodulare sau segmentare, prin vasculită sau infecție pulmonară.

Examene paraclinice. Lichidul pleural este exsudat serofibrinos, foarte rar hemoragic. Citologia este de obicei mixtă cu limfocite, mezotelii și rare polinucleare; celulele lupice sînt inconstant prezente în lichid. Examenele biologice relevă de asemenea în lichidul pleural valori normale de glucoză, scăderea complementului şi a componenţilor săi C_3—C_4, prezenţa FAN.

Diagnosticul pozitiv de pleurezie lupică se face pe baza contextului clinic, coroborat cu datele biologice caracteristice. Sînt de reţinut: pleurezie la femeia tînără, însoţită de anemie sau leucopenie; pleurezie asociată cu poliartralgii şi/sau: pericardită, glomerulonefrită, splenomegalie, adenopatii etc. În cadrul *diagnosticului diferenţial* trebuie mai întîi separată pleurezia lupică de transsudatul pleural la un bolnav cu LES şi insuficienţă renală şi/sau cardiacă. Mai dificilă este diferenţierea de o pleurezie de altă etiologie evoluînd concomitent la un bolnav cu LES, ca de exemplu pleurezia tuberculoasă sau pleurezia însoţind o pneumonie bacteriană. Examenul complex al lichidului pleural, împreună cu contextul clinic şi/sau alte date biologice orientează de obicei diagnosticul, chiar în cazurile de afecţiuni evoluînd concomitent. Dacă etiologia lupică a pleureziei nu poate fi susţinută prin criterii riguroase sau dacă tuberculoza pleurală nu este exclusă, se impune biopsia pleurală.

Evoluţia pleureziei lupice este cel mai adesea scurtă, de cîteva săptămîni, regresînd spontan sau sub medicaţie antiinflamatorie. Sechelele pleurale sînt comune, dar limitate.

Tratamentul pleureziei se face cu aspirină 4—6 g/pe zi sau cu alte substanţe antiinflamatorii nesteroidiene. Medicaţia corticosteroidă nu este indicată decît în situaţiile în care revărsatul pleural este mai abundent şi nu cedează la aspirină sau în cazurile în care determinările viscerale concomitente ale LES indică corticoterapia.

PLEUREZIA DIN POLIARTRITA REUMATOIDĂ

Determinările pleurale sînt mult mai rare în poliartrita reumatoidă (PR) decît în LES. Revărsatul pleural exsudativ apare numai la 2—5% din pacienţi, dar aderenţele pleurale se întîlnesc cu o frecvenţă de pînă la 40% din decedaţi. Deşi PR este mai frecventă la femei, pleurezia se întîlneşte, în special, la bărbaţi.

Tablou clinic. De obicei pleurezia apare la un bolnav cu PR veche, seropozitivă, în puseu evolutiv. Rareori pleurezia este prima manifestare a bolii sau pleurezia şi artrita evoluează concomitent. Apariţia revărsatului pleural poate fi marcată de febră, durere pleurală sau tuse, dar în majoritatea cazurilor manifestările clinice sînt modeste şi pleurezia evoluează cu afebrilitate sau subfebrilitate. Revărsatul pleural este de volum mediu, unilateral, dar poate fi şi important sau bilateral.

Manifestările PR se pot limita la artrită tipică activă şi pleurezie sau se pot asocia mai frecvent cu noduli reumatoizi subcutanaţi şi rar cu pericardită (Walker şi Wright). De asemenea pleurezia poate să însoţească leziuni pulmonare macronodulare granulomatoase, infiltrative sau de fibroză interstiţială difuză, toate expresie a determinărilor reumatoide ale parenchimului pulmonar.

Examene paraclinice. Lichidul pleural este exsudat, serocitrin sau opalescent, sau chiar cu aspect chiliform (din cauza concentrației mari în grăsimi, în special colesterol). Citologia pleurală este necaracteristică, cu predominanță limfocitară sau cu celularitate mixtă (limfocite, polinucleare, mezotelii și puține hematii). Caracteristic lichidul pleural are concentrații foarte scăzute de glucoză (sub 20—30 mg%) deși valori asemănătoare se pot întîlni și în unele pleurezii maligne. În lichidul pleural valorile LDH pot fi frecvent crescute, necaracteristic, iar factori reumatoizi pot fi prezenți, concordant sau nu cu existența lor în ser sau în lichidul articular. Constatarea de factori reumatoizi în revărsatul pleural nu este specifică, deoarece activități biologice similare au fost demonstrate în pleureziile din pneumonie, tuberculoză și neoplasm (Levine H).

Diagnosticul pozitiv de pleurezie reumatoidă se formulează cînd există asocierea de poliartrită, pleurezie de obicei trenantă, aspecte relativ caraceristice ale lichidului pleural, precum și elemente de excludere a altor etiologii frecvente: tuberculoză, neoplasm și pneumopatie bacteriană. Uneori originea reumatoidă este demonstrată prin constatarea de noduli pleurali la pleuroscopie, care au aspect histologic de granulom reumatoid tipic. Aceeași dovadă poate fi obținută și prin biopsia pleurală deși fragmentul pleural poate arăta aspecte inflamatorii nespecifice.

Evoluția spontană a pleureziei din poliartrita reumatoidă este trenantă, cu regresie lentă în cîteva luni.

Tratament. Evacuarea lichidului este necesară în caz de revărsat pleural abundent sau în absența resorbției sub tratament antiinflamator. Uneori este indicată aspirația repetată pentru a evita pahipleurita consecutivă și decorticarea pulmonară. Terapia cu corticosteroizi în doze medii poate da rezultate dacă revărsatul pleural se asociază cu semne de poliartrită activă.

PLEUREZII DE ORIGINE SUBDIAFRAGMATICĂ

Reacții pleurale fibrinoase sau revărsate exsudative pot apărea cu o frecvență variabilă într-o mare varietate de boli inflamatorii subdiafragmatice, date fiind conexiunile limfatice transdiafragmatice. Astfel, de pleurezii pot apărea de exemplu în: abcesul subfrenic, abcesul hepatic, chistul hidatic hepatic supurat, perforații gastrointestinale, intervenții chirurgicale laborioase pe ficat, căi biliare, splină, stomac în supurațiile perirenale, precum și în pancreatitele acute și cronice. O parte din pleurezii pot fi septice, cu aspect de empiem pleural acut; în alte cazuri exsudatul pleural este abacterian, cu aspect serocitrin sau opalin — puriform și cu citologie predominant cu polinucleare. Manifestările toracice sau pleurale pot fi șterse, exsudatul pleural identificîndu-se numai prin examen clinic minuțios sau prin puncție pleurală sistemică; în alte situații manifestările sindromului lichidian pleural sînt pe primul plan, iar semnele clinice de suferință subdiafragmatică sînt fie estompate, fie descoperite în cursul cercetărilor amănunțite pentru identificarea etiologiei unei pleurezii de origine neprecizată.

În majoritatea cazurilor nu este necesară pentru manifestările pleurale abacteriene ale afecţiunilor subdiafragmatice nici o terapie directă, în afara medicaţiei antiinflamatorii clasice. Tratamentul constă în drenajul eventualelor colecţii intraabdominale combinat cu terapia antimicrobiană. În majoritatea cazurilor drenajul lichidului pleural nu este necesar, lichidul fiind steril; în caz de prelungire a evoluţiei revărsatului pleural sau de micropurulenţă, chiar aseptică, este indicată pleurotomia şi drenajul pleural.

Complicaţiile pleurale ale pancreatitelor merită o subliniere specială, date fiind testele de diagnostic care au o remarcabilă specificitate. Revărsatele pleurale fugace sau persistente pot fi detectate la cel puţin 15% din pacienţii cu pancreatită acută sau cu false chisturi pancreatice (Kaye H. D.). Dacă în pancreatita acută reacţia pleurală este fugace, în pancreatitele cronice pleurezia are frecvent o instalarea progresivă, dominînd tabloul clinic. De obicei atingerea pancreatică responsabilă de o pleurezie aparentă autonomă este un pseudochist postnecrotic sau posttraumatic sau mai rar o pancreatită parenchimatoasă cu sau fără calcificări. Boala pancreatică poate avea o simptomatologie sugestivă cu durere epigastrică, greaţă, subfebră şi prezenţa de factori predispozanţi, ca alcoolism sau litiază biliară; alteori simptomatologia sa este ştearsă.

Pleurezia din pancreatite este de volum mediu, rareori voluminoasă; în 2/3 din cazuri are o localizare stîngă, dar poate fi şi dreaptă sau bilaterală. Asocierea cu atingerea altor seroase (pericard, peritoneu) este posibilă, dar excepţională. Lichidul este exsudat serocitrin, dar în peste o treime din cazuri este serohemoragic. Citologia revărsatului pleural este mixtă, uneori cu multe eozinofile. Caracteristică este creşterea foarte importantă a amilazelor în lichidul pleural, fără corelaţie cu nivelul amilazei serice. Niveluri de amilază de 5—10 ori mai mari în lichid faţă de ser sînt sugestive pentru o pleurezie de origine pancreatică. În acelaşi timp creşterea amilazelor pleurale nu este de importanţă diagnostică absolută pentru pancreatită, întrucît niveluri crescute se întîlnesc în revărsatele pleurale din neoplasm sau infecţie, precum şi rupturile esofagiene cu pleurezie asociată, situaţie în care amilaza din pleură este de origine salivară.

Cauza apariţiei pleureziei de origine pancreatică, este acţiunea directă a enzimelor, în principal a amilazei, dar şi a tripsinei, colagenazei, elastazei, pe seroasa pleurală. Ele ajung în pleură direct prin hiatusul esofagian sau cel mai adesea pe cale limfatică, producînd vasodilataţie, edem şi creşterea permeabilităţii capilare, cu formarea consecutivă de exsudat.

Evoluţia pleureziei este, în general, favorabilă, resorbţia lichidului fiind uneori spontană şi rapidă, dar adesea rezoluţia se întinde pe mai multe săptămîni sau chiar luni, mai ales dacă afecţiunea primară pancreatică nu a fost rezolvată. Tratamentul cu antienzime pe cale locală sau generală nu furnizează rezultate concludente.

PLEUREZII CU ETIOLOGIE RARĂ

Deşi tuberculoza pleurală, pleureziile în cursul pneumopatiilor bacteriene, pleureziile maligne şi cele postembolice grupează marea majoritate a formelor etiologice de exsudate pleurale, nu rare sînt cazurile în care etiologii neobișnuite sînt identificate în contextul unor date clinice sau de laborator caracteristice.

1. *Reumatismul articular acut* (RAA) se însoțea relativ frecvent, în deceniile anterioare, de pleurezii fibrinoase. Astăzi incidența pleureziei este relativ redusă, mai puțin de 10% din cazurile de RAA la copil, avînd pasager reacții pleurale.

Revărsatul pleural este, în general, tranzitoriu, mic sau moderat, unilateral sau chiar bilateral. El se asociază frecvent cu pericardită, alte semne de cardită sau leziuni pneumonice, de obicei într-un tablou complet de boală. De multe ori pleurezia nu are simptome proprii și este descoperită în cursul unui atac relativ sever de RAA.

Exsudatul pleural reumatismal are o mare cantitate de fibrină, coagulează repede și are o citologie mixtă, cu polinucleare, limfocite și mezotelii. El trebuie diferențiat de transsudatul pleural care poate apărea în cazurile severe de cardită reumatismală cu insuficiență cardiacă congestivă.

Tratamentul pleureziei reumatismale nu implică indicații speciale față de tratamentul clasic al RAA; cînd pleurezia apare în forme severe de boală, cu eventuale atingeri multiviscerale, este necesară aplicarea corticoterapiei.

2. *Sindromul postinfarct miocardic* instalat la cîteva săptămîni după accidentul coronarian acut, se manifestă prin febră, dureri toracice, sugerînd repetarea infarctului și semne de pericardită, de obicei asociate cu pleurezie minimă sau mai rar medie. Pleurezia este de obicei stîngă, fugace, cu lichid citrin și celularitate necaracteristică. Resorbția lichidului pleural, spontană sau sub medicație antiinflamatoare, se face concomitent cu dispariția pericarditei. Adesea există dificultăți în interpretarea tabloului clinic, care poate sugera atît recidiva infarctului, cît și un accident tromboembolic pulmonar. Constatarea unei pleuropericardite febrile și fugace, alături de un traseu electrocardiografic neevolutiv și de teste enzimatice negative pentru necroză miocardică orientează diagnosticul în majoritatea cazurilor.

Tabloul clinic al sindromului postcardiotomie, cu pleuropericardită fugace, se aseamănă în multe privințe cu sindromul postinfarct miocardic. În ambele situații se consideră ca foarte probabilă intervenția unui mecanism autoimun.

3. *Pleurezia din sarcoidoză* este o raritate. De obicei există un exsudat pleural de volum variabil, afebril, cu leziuni pulmonare caracteristice. Pleurezia poate fi prezentă la începutul bolii sau poate apărea după ani de evoluție, în etapa de boală cronică. Din cauza caracterului limfocitar al lichidului mai ales în formele de debut ale sarcoidozei, pleurezia poate fi confundată cu pleurezia tuberculoasă. Diagnosticul etiologic al unei pleurezii prezumate sarcoidotice, implică obligatoriu un diagnostic morfologic.

4. *Poliserozita paroxistică familială* (febra mediteraneană familială), boală de etiologie obscură întîlnită în bazinul Mării Mediterane, se manifestă prin atacuri recurente de febră și poliserozită. Atacurile se produc cu o frecvență variabilă, la cîteva săptămîni sau luni și durează între 1 și 10 zile. Bolnavii au febră, dureri abdominale difuze sugerînd abdomenul acut chirurgical, uneori artrită și leziuni eritematoase pe membrele

inferioare și inconstant hepatosplenomegalie. La 75% din bolnavi apar dureri cu caracter pleural, izolate sau asociate cu dureri abdominale. Un revărsat pleural mic și tranzitoriu, unilateral sau bilateral, cu caractere de exsudat și citologie mixtă, se întîlnește mai totdeauna la bolnavii cu febră și dureri toracice.

Diagnosticul etiologic al revărsatului pleural întîmpină cel mai adesea dificultăți serioase. Antecedente familiale ale unei boli similare, recurența manifestărilor clinice, natura foarte tranzitorie a exsudatului pleural, precum și distribuția geografică a bolii sînt argumente principale în precizarea diagnosticului.

5. *Azbestoza*, pneumoconioză din ce în ce mai actuală, rezultată din inhalarea de pulbere de azbest, este implicată în producerea unei fibroze pulmonare specifice, în patogenia neoplasmului bronșic și în determinarea unei patologii pleurale variate. Modificările pleurale sînt bine codificate astăzi: pleurezie, fibroză sau plăci pleurale, calcificări pleurale și mezoteliom. Revărsatul pleural azbestozic izolat este rar; cel mai adesea este asociat cu semne de fibroză pulmonară, în special bazală, și prezența de corpi azbestozici în alveole sau în leziunile fibroase la biopsia pulmonară. Pleurezia este adesea bilaterală, recurentă, cu lichid serocitrin sau serosanguinolent. Evoluția în timp către plăci și calcificări pleurale este posibilă.

Pleurezia din azbestoză este o raritate și în eventualitatea unei pleurezii serohemoragice la un subiect expus la azbest, o primă probabilitate o reprezintă mezoteliomul pleural.

6. A fost descris un *sindrom curios asociind limfedem, exsudat pleural și unghii galbene*. De obicei tulburările inițiale sînt limfedemul la gambe, mîini sau față, iar celelalte manifestări apar la intervale de luni sau chiar ani. Revărsatul pleural din acest sindrom este cronic, recurent și bilateral și are de asemenea caractere de exsudat. Biopsia pleurală este necaracteristică. Se prezumează că revărsatul pleural este rezultatul unei hipoplazii a limfocitelor pleurale și mediastinale, ceea ce conduce la o absorbție insuficientă de lichid și proteine din spațiul pleural. La fel limfografia periferică în zona de limfedem demonstrează hipoplazia sau chiar atrezia vaselor limfatice.

Nu se cunosc relațiile dintre tulburările de drenaj limfatic și colorația unghiilor.

7. *În hipersensibilizarea la droguri* ca methisergide și nitrofurantoin, pot apărea ocazional revărsate pleurale mici și tranzitorii. După methisergide medicament antiserotoninic și antimigrenos, se pot identifica revărsate pleurale bilaterale, de obicei asimptomatice, urmate de fibroză pleurală extensivă, care regresează după încetarea drogului. Nitrofurantoinul alături de leziunile fibroase pulmonare poate să inducă, de asemenea prin mecanism de hipersensibilizare, exsudat pleural tranzitoriu, de obicei cu eozinofile. Drogurile care induc sindrom lupic (hidralazina, procainamida, difenilhidantoina) pot genera o pleuropericardită minimă tranzitorie.

8. *Pneumonia de iradiere*. Rareori modificările pulmonare induse de iradiere se pot asocia cu apariția unei pleurezii mici sau moderate, de obicei descoperită cu ocazia examenului clinic sistematic sau prin radiologie. Pe primul plan sînt manifestările pulmonare cu tuse, dispnee, sub-

febrilitate și anomalii radiologice cu aspect infiltrativ sau reticulonodular. Întrucît manifestările pulmonare și eventual pleurale apar mai ales după iradierea neoplasmelor de sîn, metastazelor pulmonare sau limfoamelor, se pot ridica suspiciuni asupra unei eventuale etiologii maligne a pleureziei. Coexistența cu manifestări pulmonare, eventual localizate, cu esofagită postiradiere, cu semnele regresive ale neoplaziei inițiale și absența citologiei pleurale maligne, ajută la clarificarea etiologiei revărsatului pleural.

9. *Sindromul Meigs* asociază o tumoare pelvină (fibrom sau tumoare ovariană cu aspect histologic divers), revărsat pleural și eventual ascită. Se întîlnește la femei cu istoric și dureri abdominale, mărire de volum a abdomenului și ascită.

Examenul fizic relevă revărsat pleural, în cantitate mică, dar posibil și abundent, de obicei în dreapta și uneori bilateral, ascită și tumoare pelvină.

Revărsatul pleural este de obicei un exsudat citrin sau foarte rar serohemoragic, cu citologie mixtă, predominant limfocitară și fără celule maligne. Structura lichidului pleural și a celui de ascită este similară, sugerînd că primul rezultă prin migrare limfatică transdiafragmatică.

După toracenteză pleurezia se reface rapid, indiferent de volumul ascitei. Ambele revărsate dispar însă rapid după cura chirurgicală a tumorii pelvine, chiar cînd tumoarea se dovedește a fi malignă.

PLEUREZII AUTONOME SAU IDIOPATICE

Cu toate mijloacele diagnostice întrebuințate pentru diagnosticul etiologic al unei pleurezii inclusiv biopsia pleurală, rămîn o proporție din cazuri — după unii autori pînă la 25% — la care etiologia nu poate fi precizată. De obicei în astfel de situații un diagnostic precis nu poate fi realizat nici chiar după toracotomie exploratorie (Schless J. M., Arrington C. W.).

Aspectul clinic al bolnavilor este foarte variat, pentru că etiologia revărsatelor pleurale este diversă. De obicei pacienții sînt simptomatici, cu durere toracică de tip pleural, tuse seacă și subfebrilitate, aspect asemănător cu pleurezia tuberculoasă. Revărsatul pleural se identifică prin datele examenului clinic sau/și prin examen radiologic. Lichidul pleural este exsudat, cu citologie limfocitară sau mixtă și fără particularități la examenul biochimic. Restul explorărilor clinice și de laborator pentru determinarea etiologiei pleureziei rămîn negative, astfel încît biopsia pleurală este necesară. De obicei nici această explorare relevînd un aspect inflamator nespecific nu este concludentă, astfel încît medicul oscilează între o pleurezie tuberculoasă, neoplazie pleurală sau o clasă de pleurezii cu etiologie neprecizată sau idiopatică.

Unii autori întrebuințează toracotomia, dar la majoritatea cazurilor cu biopsie pleurală necaracteristică, nici acest ultim mijloc de diagnostic etiologic nu este concludent. De obicei se constată aspect de inflamație pleurală fibrinoasă, cu reacție microscopică edematoasă, infiltrate limfocitare sau mai rar plasmocitare și parenchim pulmonar normal.

Atitudinea terapeutică în fața acestor revărsate pleurale de etiologie incertă poate oscila între tratament antiinflamator și urmărire clinică sau aplicarea unei chimioterapii antituberculoase, în special la bolnavii cu reacție pozitivă la tuberculină.

Grupul pleureziilor *idiopatice* trebuie să rămînă însă un grup provizoriu, rezervat numai cazurilor cu etiologie obscură complet explorate clinic, radiologic, biologic și prin biopsie pleurală.

PLEUREZIA CU EOZINOFILE

Pleurezia cu eozinofile se definește ca exsudatul pleural în care proporția de eozinofile este de minimum 10% din totalul elementelor citologice nucleate; ea este astfel o entitate citologică și nu etiologică de revărsat pleural. Unii autori consideră că este necesară o proporție de minim 20% eozinofile, pentru că valori mai mici se pot întîlni tranzitoriu și fără semnificație într-o mare varietate de condiții clinice.

Incidența pleureziei cu eozinofile este necunoscută estimîndu-se aproximativ la 1—8% din totalul revărsatelor pleurale.

Condițiile etiologice în care apar pleurezie cu eozinofile sînt extrem de variate. Schematic, se pot distinge două grupe de afecțiuni: a) boli care asociază revărsat pleural cu eozinofile și eozinofilie sanguină; b) boli cu revărsat pleural cu eozinofile, fără eozinofilie sanguină. Din prima grupă fac parte revărsatele pleurale care însoțesc sindromul Löffler, periarterita nodoasă, chistul hidatic pulmonar sau cu localizare în organele de vecinătate, limfomul Hodgkin. Din cea de a doua grupă, pleurezia cu eozinofile se întîlnește în infarctul pulmonar, după traumatisme toracice, în neoplasmul bronșic, pneumonia bacteriană (în special pneumococică) și mult mai rar în LES, RAA, poliartrita reumatoidă, pleurezia din gripă sau ornitoză, amibiază și în unele pleurezii din cursul micozelor (de exemplu histoplasmoză, coccidioidomicoza). Tuberculoza pleurală, cauza cea mai frecventă a pleureziei serofibrinoase, reprezintă o circumstanță etiologică de excepție în pleurezia cu eozinofile și înainte de afirmarea sa este necesară biopsia pleurală.

Este evident că la condiții etiologice atît de diverse, corespund aspecte clinice de pleurezie extrem de polimorfe. Diagnosticul etiologic după identificarea proporției mari de eozinofile în lichidul pleural și eventual în sîngele periferic, comportă aplicarea unor metode complexe de diagnostic biologic, endoscopic, bioptic, specifice bolii cu cea mai mare probabilitate.

Cauzele apariției eozinofilelor în exsudatul pleural sînt neelucidate. Pentru unele situații s-a sugerat că proteine străine sau produși de degradare proteică, ca de exemplu lichidul hidatic sau extracte proteice de paraziți, ar stimula producerea locală de eozinofile. Un efect stimulent puternic l-ar avea de asemenea un compus proteic sau glicoproteic din stroma eritrocitelor, explicînd revărsatele pleurale cu eozinofile din traumatismul toracic și infarctul pulmonar. O situație de excepție ar putea fi constituită de prezența de complexe imune la nivel pleural, care printr-un factor chemotactic ar conduce la acumularea de eozinofile. Pare deci foarte probabil că la situații etiologice diverse să corespundă mecanisme multiple de apariție a eozinofiliei pleurale.

Tratamentul pleureziei cu eozinofile nu conține elemente specifice, în afară de cele determinate de etiologia exsudatului pleural.

PLEUREZIA CU COLESTEROL

Pleurezia cu colesterol este o varietate rară de revărsat pleural, în care exsudatul are aspect gălbui, uneori pseudochilos și conținut bogat în colesterol, în medie peste 1 000 mg%.

Acumularea de colesterol în lichidul pleural apare la pacienții cu revărsate pleurale inflamatorii cronice, cu durată de minim un an, mai totdeauna datorate tuberculozei sau poliartritei reumatoide.

Majoritatea bolnavilor sînt asimptomatici, pleurezia avînd evoluție cronică; alții au simptome corelabile cu boala de bază sau cu volumul lichidului pleural. Pleurezia este de obicei unilaterală, fără aspecte clinice sau radiologice distinctive sau semnificative, în afara celor furnizate de îngroșarea pleurală produsă de evoluția cronică a inflamației pleurale și de eventuale calcificări.

Lichidul pleural este exsudat, gros, aproape vîscos, galben, putîndu-se confunda cu un empiem. Examenul microscopic relevă un număr variabil de leucocite și eritrocite și o abundență de cristale tipice de colesterol. Concentrația colesterolului din lichid variază între 140 și 4 500 mg%, dar ea scade semnificativ după evacuări repetate ale pleureziei. Biopsia pleurală confirmă procesul inflamator cronic cu evoluție fibrozantă și prezența de cristale de colesterol aderente de structurile pleurei.

Colesterolul din exsudatul pleural are origine probabilă în celulele inflamatorii, în special în leucocitele degenerate; difuziunea și resorbția sa din spațiul pleural este incompletă datorită îngroșării membranei pleurale prin procesul inflamator cronic (Coe J. E. și colab.).

Prognosticul pacienților cu pleurezie colesterolică depinde de etiologia revărsatului pleural. În general, nu este indicată o terapie specifică. Aspirația lichidului pleural nu reușește să ducă la reexpansiunea plămînului colabat cronic. Dacă afecțiunea care a determinat pleurezia este relativ stabilă și starea generală bună este indicată toracotomia și decorticarea pleurală.

CHILOTORAXUL

Definiție. Chilotoraxul este revărsatul pleural care rezultă din acumularea de chil (limfă) în cavitatea pleurală, ca urmare a unei afectări a canalului toracic. Deși este o afecțiune pleurală rară, chilotoraxul pare să crească ca incidență, datorită în principal intervențiilor chirurgicale mai laborioase care se execută pe regiunile de pasaj ale canalului toracic, începînd cu originea sa la nivelul cisternei limfatice situată la nivelul vertebrei L_2 și pînă la vărsarea în sistemul venos, la joncțiunea între vena jugulară internă stîngă și subclavie.

Etiopatogenic. Cauzele chilotoraxului sînt clasificate în congenitale, traumatice şi obstructive. Chilotoraxul congenital, întîlnit în special în patologia pediatrică, este produs prin absenţa sau atrezia canalului toracic, sau mai rar prin traiecte fistuloase între acesta şi spaţiul pleural. Chilotoraxul traumatic este cel mai frecvent şi grupează aproximativ 50% din totalitatea cazurilor. Traumatismele închise sau deschise ale toracelui, plăgile penetrante la gît sau torace, hiperextensia bruscă a coloanei, pot produce direct sau indirect fisuri sau rupturi ale canalului toracic cu acumulare de chil în mediastinul posterior, şi apoi în pleura dreaptă sau stîngă, după cum traumatismul a afectat hemitoracele drept inferior sau hemitoracele stîng superior. De asemenea chilotoraxul poate apărea după traumatisme chirurgicale, ca de exemplu în cursul intervenţiilor pe lanţul simpatic toracolombar, în rezecţiile esofagului, în operaţiile cardiovasculare care necesită mobilizarea arcului aortic, în chirurgia gîtului. Chilotoraxul obstructiv se întîlneşte în limfoame mediastinale, în metastazele ganglionare mediastinale din neoplasme, în special în carcinomul bronşic, în afectările granulomatoase mediastinale, tuberculoză, histoplasmoză, şi uneori în tromboza venei subclavie stîngi. Aceste boli produc chilotorax printr-o combinaţie de obstrucţie şi perforare a canalului toracic.

Tablou clinic. Simptomele chilotoraxului sînt cele ale bolii de bază, la care se poate adăuga subfebra şi dispneea, în situaţia în care revărsatul pleural este abundent. De obicei există o perioadă de latenţă între 2 şi 10 zile, de la traumatismul sau intervenţia chirurgicală care au lezat canalul toracic şi pînă la dezvoltarea revărsatului chilos; acest interval latent se poate întinde pe săptămîni sau chiar luni. Urmînd lezării canalului toracic, chilul se acumulează în mediastinul posterior şi apoi perforează pleura mediastinală acumulîndu-se în marea cavitate dreaptă sau stîngă sau chiar bilateral. Semnele fizice şi radiologice sînt nespecifice pentru chilotorax şi sînt cele comune exsudatelor pleurale şi eventual neoplaziei, dacă aceasta este prezentă. De obicei, revărsatul se reface într-un ritm rapid după toracenteză evacuatoare şi necesită aspirări repetate, care conduc la hipoproteinemie de nutriţie şi limfopenie. Slăbirea rezultă din repetatele toracenteze cu pierderea unor mari cantităţi de proteine, grăsimi, vitamine liposolubile, electroliţi şi apă, conţinute în revărsatul chilos.

Examene paraclinice. Lichidul pleural obţinut prin puncţie are aspect tipic, lăptos, gros, este alcalin şi fără miros. Prin aspectul lichidului, chilotoraxul poate fi confundat cu un empiem cronic sau cu un revărsat pleural cu colesterol. Conţinutul în proteine al lichidului este peste 3 g%, iar citologia este constituită de obicei din limfocite sau chiar eritrocite mai numeroase, dacă chilotoraxul s-a constituit după un traumatism recent. Globule de grăsime pot fi observate de asemenea microscopic, dacă lichidul este colorat cu Sudan III. Concentraţia în grăsimi variază între 400 şi 5 000 mg% şi a colesterolului între 65 şi 220 mg%. Prin concentraţia scăzută în colesterol, pleurezia chiloasă se diferenţiază astfel net de pleurezia cu colesterol. Grăsimile prezente în revărsatul chilos sînt chilomicroni, trigliceride, colesterol şi fosfolipide, dar bogăţia în grăsimi este strict dependentă de conţinutul lipidic al alimentaţiei.

Diagnosticul se face după puncţia pleurală care arată aspectul tipic al lichidului şi după examenul acestuia. Ingestia de unt amestecat cu un colorant lipolitic colorează lichidul pleural în cîteva ore; toracenteza demonstrînd prezenţa colorantului, confirmă diagnosticul de chilotorax şi dovedeşte existenţa unei fistule între canalul toracic şi pleură. Diagnosticul de certitudine se face prin limfangiografie care precizează sediul fistulei.

Tratamentul chilotoraxului trebuie corelat cu tipul etiologic şi volumul său. Cînd cauza chilotoraxului este un neoplasm sau un limfom, indicaţia de elecţie, după toracenteza evacuatorie este radioterapia mediastinală. Rezultate favorabile cu oprirea refacerii revărsatului chilos se obţin prin radioterapie la mai mult de jumătate din cazuri, în special în limfom. Pentru celelalte tipuri de chilotorax, în special pentru cel de origine traumatică, se încearcă iniţial un tratament conservator, în speranţa închiderii spontane a fistulei limfatice. Evacuarea chilotoraxului se efectuează astfel prin toracenteze repetate sau prin tub de drenaj după toracostomie. Această metodă nu poate fi prelungită mai mult de una sau două săptămîni din cauza pierderii masive de proteine şi grăsimi şi slăbirii masive consecutive. În acest timp, fluxul de chil poate fi redus printr-o dietă minimă, săracă în grăsimi sau prin alimentaţie parenterală. Dacă după perioada de tratament conservator ritmul de refacere a chilotoraxului nu se reduce în mod semnificativ, este indicată toracotomia, cu ligatura canalului toracic la locul de ruptură. Dacă sediul rupturii nu poate fi precizat, eventual nici după limfangiografie sau dacă revărsatul chilos este bilateral, canalul toracic va fi ligaturat cît mai jos lîngă diafragm.

BIBLIOGRAFIE (SELECTIVĂ)

1. **Beeson B. P., Mc Dermott Walsh. Wyngaarden B. J.** — Cecil — Textbook of Medicine, ed. a 15-a, Saunders Company W. B., Philadelphia, 1979.
2. **Coe J. E., Aikawa J. K.** — Cholesterol pleural effusion, Arch. Intern. Med., 1961, 108, 763.
3. **Crofton J., Douglas A.** — Respiratory Diseases, ed. a II-a, Blackwell Scientific Publications, London, 1975.
4. **Fishman P. A.** — Pulmonay Diseases and Disorders. McGraw Hill Book Company, New York, 1980.
5. **Gherasim L.** — Boli pulmonare de origine vasculară, în: Medicina internă (sub red. I. Bruckner), Ed. medicală, Bucureşti, 1979.
6. **Guenter A. C., Welch H. M.** — Pulmonary Medicine, Lippincott Company, J.B., Philadelphia, 1977.
7. * * * Harrison's Principles of Internal Medicine, ed. a 9-a Mc. Graw-Hill Kogakusha Ltd, Tokyo, 1980.
8. **Hiller E., Rosenow E. C., Olsen A. M.** — Pulmonary manifestations of the yellow nail syndrome, Chest, 1972, 61, 452.
9. **Levine H.** — Rheumatoid factor in non-rheumatoid pleural effusions, Ann. Intern. Med., 1968, 69, 487.
10. **Light W. R.** — Pleural Effusions, Med. Clinics of North America, 1977, 61, 6, 1 339.
11. **Light W. R., Ball W. C. JR.** — Lactate dehydrogenase isoenzymes in pleural effusions, Amer. Rev. resp. Dis., 1973, 108, 660.
12. **Kaye M.** — Pleuropulmonary complications of pancreatitis, Thorax, 1968, 23, 297.

27.

PLEUREZIILE PURULENTE

Pleureziile purulente întîlnite destul de frecvent în practica medicală, rămîn încă afecțiuni grave, atît prin complicațiile la care pot expune bolnavul, dar mai ales în ceea ce privește problemele terapeutice și repercusiunile funcționale pe care le are asupra mecanicii ventilatorii, atunci cînd nu sînt corect tratate.

Pleureziile purulente sînt cunoscute de multă vreme. Hippocrate le descria și le trata, și a fixat și unele indicații terapeutice. El a descris chir un procedeu operator, care consta în deschiderea colecției pleurale la punctul ei decliv, procedeu al cărui principiu de bază se menține valabil și azi, mai mult chiar, Hippocrate a corelat prognosticul pleureziilor purulente de aspectul puroiului, dacă puroiul este alb, bolnavul scapă, iar dacă el este sanguinolent și fetid, bolnavul moare. Mult mai tîrziu în secolul XVII—IX, Galen, Bertholui, Sédillot, East-Conder, Delorme, Ryerson, Fowler și alții au adus contribuții valoroase la cunoașterea și tratamentul pleureziilor purulente. Tratamentul pleureziilor purulente a început să înregistreze însă succese mari, mai ales după al II-lea război mondial, în special, după introducerea antibioterapiei. Aceste ultime succese sînt atît de categorice încît fără să greșim, putem împărți istoria pleureziilor purulente în două etape: etapa preantibiotică și cea antibiotică. În ultimile 3—4 decenii datorită dezvoltării mari pe care au înregistrat-o chimioterapia, bacteriologia, fiziopatologia și chirurgia toracică, problemele complexe ale pleureziilor purulente, sînt astăzi bine codificate atît în ceea ce privește patogenia, semiologia, cît și terapeutica și profilaxia.

Pleureziile purulente se împart în două mari categorii:

A. Pleureziile purulente nespecifice.

B. Pleureziile purulente tuberculoase, astăzi mult mai rare atît din cauza arsenalului terapeutic medicamentos variat și eficient cît, și datorită excluderii aproape totale a colapsoterapiei medicale și chirurgicale.

Pleureziile purulente bacteriene se întîlnesc astăzi mult mai rar decît înainte de etapa antibioterapiei, care a dus nu numai la scăderea numărului de pleurezii purulente, dar a schimbat și multe din problemele lor. Astfel, unele pleurezii purulente cu pneumococ, de exemplu, altădată atît de frecvente, au devenit practic aproape inexistente, în timp ce altele care în epoca preantibiotică erau rarități, ca de exemplu pleureziile cu stafilococ sau piocianic sînt astăzi mai frecvente și uneori extrem de grave. Pleureziile purulente nespecifice se întîlnesc sub două forme clinice: pleurezii purulente acute și pleurezii purulente cronice.

1. PLEUREZIILE PURULENTE ACUTE

Se întîlnesc la toate vîrstele, dar la copil şi la bătrîni îmbracă formele cele mai atipice şi mai grave.

Pe baza criteriilor bacteriologice, pleureziile purulente acute pot fi împărţite în mai multe tipuri:

a) Pleurezii purulente cu streptococ, foarte frecvente în trecut, astăzi extrem de rare datorită efectelor antibio- şi chimioterapiei.

b) Pleureziile purulente cu stafilococ, rare în trecut, mult mai frecvente astăzi, mai ales la copii sub formă de stafilococie pleuropulmonară, dar şi la adulţi sub formă de complicaţii ale unor afecţiuni cutanate (furunculoză, piodermite) cu deosebire pe unele terenuri debilitate (ex. diabet etc.).

c) Pleureziile purulente cu pneumococ, prezente în trecut ca pleurezii parapneumonice sau metapneumonice, astăzi au scăzut pînă la dispariţie (fig. 27.1, 27.2).

d) Pleureziile purulente cu bacili tifici şi paratifici aproape au dispărut din clinica umană, de cînd febra tifoidă şi febrele paratifoide sînt aproape eradicate.

e) Pleureziile purulente cu *Pseudomonas aeruginosa*, necunoscute aproape în etapa preantibiotică, au devenit astăzi frecvente şi grave, deoarece bacilul piocianic saprofit în trecut a devenit astăzi patogen rezistent la majoritatea antibioticelor. (fig. 27.3).

g) Pleureziile purulente ca *Escherichia coli* sînt complicaţii ale unor afecţiuni la distanţă sau ale unor afecţiuni digestive, sînt extrem de rare şi de obicei toxice (fig. 27.4).

h) Pleureziile purulente cu bacil *Proteus* au acelaşi caracter ca cele cu *E. coli.*

i) Pleurezii purulente cu anaerobi (*Bacteroides, Fusobacterium, peptostreptococi*).

Patogenia pleureziilor purulente acute nespecifice este complexă, dar următoarele mecanisme sînt mai prezente.

a) Pleurezia purulentă primitivă, însămînţarea pleurală pe cale hematogenă, este destul de rară.

b) Pleureziile purulente metastatice, complicaţii ale unor afecţiuni de la distanţă ex.: furunculoză, piodermite, apendicite gangrenoase, colecistite acute etc.

c) Pleurezia purulentă secundară unor afecţiuni bronhopulmonare acute situate în zonele corticale pulmonare care pot contamina pleura pe două căi:

— prin microperforaţii ale unor leziuni corticale în cavitatea pleurală;

— prin continuitate, prin intermediul reţelei limfatice. Aceste ultime mecanisme sînt cel mai des întîlnite în patologia pleurală, deseori debutul fiind sub forma unei pneumopatii acute.

d) Pleureziile purulente traumatice, se întîlnesc destul de frecvent, concomitent cu creşterea numărului traumatismelor toracice (fig. 27.5, 27.6).

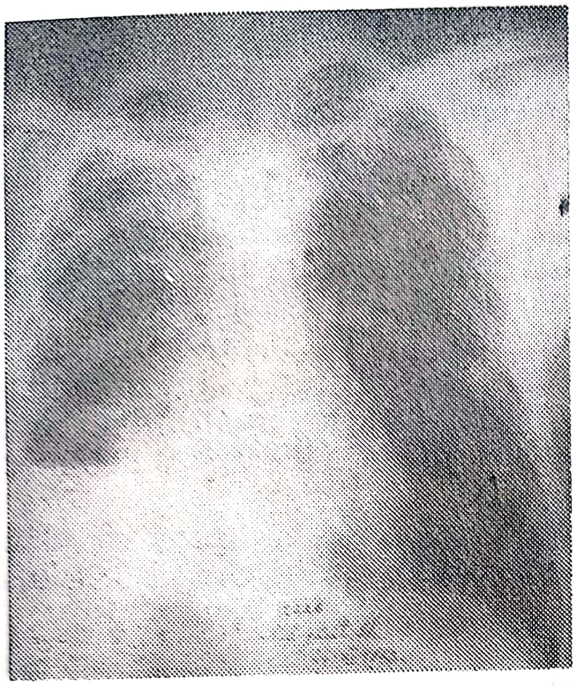


Fig. 27.1. — Empiem pleural drept.

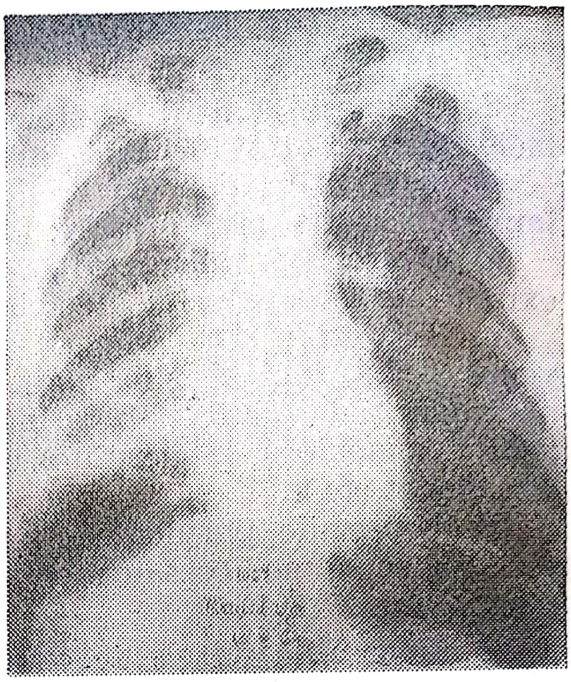


Fig. 27.2. — Același caz după decorticare pleuropulmonară dreaptă.

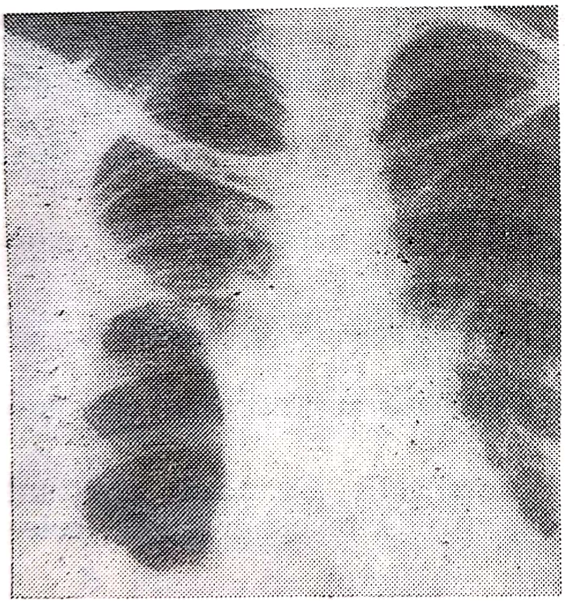


Fig. 27.3. — Empiem drept cu bacili piocianici.

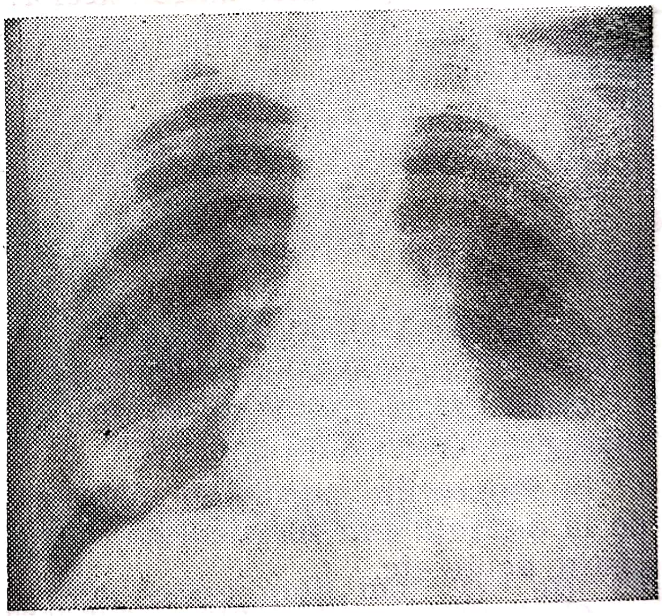


Fig. 27.4. — Pleurezie purulentă stîngă cu bacili coli.

Ele se întîlnesc atît în traumatismele toracice deschise, cît și în cele închise și sînt de obicei consecutive unui hemotorax incorect tratat, care se infectează secundar, îmbrăcînd aspectul de *loculation*, de fagure de miere, cu zone care conțin lichid hematic și zone cu lichid purulent sau cel mai des sub formă de pleurezie purulentă prin transformarea hemotoraxului în piopneumotorax cu sau fără fistulă bronșică.

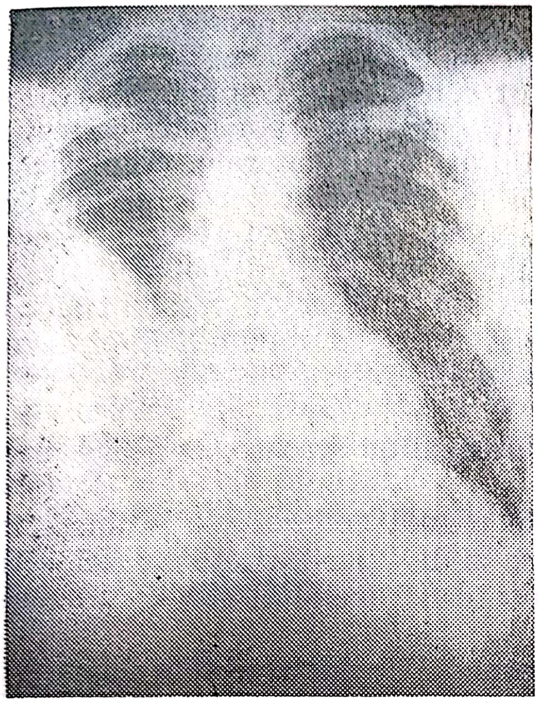


Fig. 27.5. — Hematom pleural drept infectat postoperator.

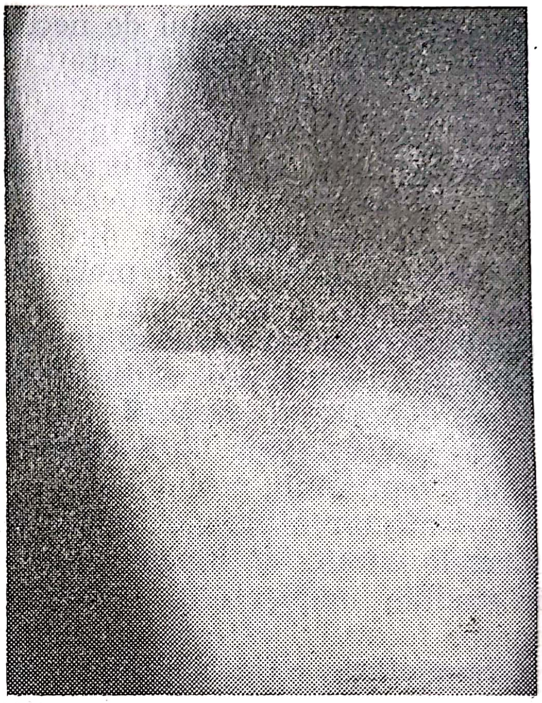


Fig. 27.6. — Empiem pleural drept posttraumatic.

Topografie. Pleureziile purulente pot îmbrăca aspecte foarte variate, dar în general, ele pot fi:

a) Pleurezii ale marii cavități, colabînd plămînul spre hil.

b) Pleureziile cu topografie atipică:

— supradiafragmatice
— închistate în scizură
— apicale
— mediastinale.

Morfopatologie. Pleurezia purulentă trece prin următoarele stadii:

a) stadiul de difuziune — este primul stadiu caracteristic clinic prin febră mare, dureri, murmur vezicular diminuat, matitate ușoară, radiologic o voalare, puncția este negativă;

b) stadiul de colectare este caracteristic, puncția tipică, opacitate lichidiană caracteristică, puncția este pozitivă;

c) stadiul de închistare caracterizat prin amendarea fenomenelor generale, stabilizarea procesului, marchează trecerea la cronicizare.

Evoluție — complicații. Evoluția pleureziilor purulente este aproape întotdeauna spre complicații atunci cînd nu sînt corect și la timp tratate.

a) Complicații *locale*:

— mecanic — acumularea treptată a colecției purulente colabează plămînul, deplasează controlateral mediastinul, comprimînd și plămînul controlateral și ducînd la insuficiența respiratorie și ulterior la insuficiența cardio-respiratorie;

— tendința de evacuare către exterior prin perforarea bronșică cu apariția fistulei bronhopleurale și transformarea pleureziei purulente în piopneumotorax cu fistulă mixtă; sau prin perforarea pleurei parietale, cu apariția empiemului de necesitate și fistulizarea cu necroza tegumentelor. Ambele posibilități erau considerate în trecut ca acte de vindecare prin vidarea colecției. Astăzi, acestea sînt considerate complicații, ca leziuni ale unui tratament incorect și incompetent care pot mări cortegiul complicațiilor: inundare bronșică, însămînțări controlaterale, cronicizare.

— Parietită — extinderea procesului la țesuturile peretelui toracic.

— Vidarea colecțiilor din: pericard, esofag, după perforarea acestora.

Subliniem faptul că pleureziile purulente nu trec niciodată diafragmul așa cum a demonstrat Byc din cauza diferențelor de presiuni dintre cavitatea toracică (cu presiune negativă) și cavitatea abdominală (cu presiune pozitivă) și a direcției curentului hemolimfatic.

b) Complicații *generale:*

— metastazarea la distanță cu prinderea altor seroase, pericard, meninge, septicemii, peritoneea;

— afectarea parenchimelor mobile de regulă generală se întîlnesc în formele cronice și hipercronice, care duc și la apariția amiloidazei care în stadiile incipiente de preamidoidoză poate fi reversibil odată cu suprimarea focarului de infecție pleurală.

Semiologie clinică. Debutul este, în general, insidios și este legat mai mult de pneumopatie sau infecția bronhopulmonară inițială a cărei complicație poate fi *reeditarea* debutului după ce o bronhopneumonie părea că evoluează spre resorbție, și poate fi semnul unei complicații pleurale.

În alte forme aparente primitive, debutul este acut cu toate semnele generale ale unei bronhopneumopatii acute: febră mare în platou sau tipic de infecție, afectarea stării generale, junghi în hemitoracele respectiv, jenă respiratorie. În cîteva zile tabloul clinic devine caracteristic.

— matitate la percuție;

— abolirea mușchiului respectiv.

La bătrîni însă uneori debutul și evoluția pot fi atipice și foarte înșelătoare: afebril, tuse și junghi, tusea este supărătoare, dar la început fără expectorație sau cu expectorație minimă coaptă de infecția bronhopulmonară.

Investigațiile paraclinice. a) Examenul radiologic este obligatoriu, de față, profil și examenul tomografic pentru a depista și leziunile bronhopulmonare eventuale, asociate sau generatoare; tabloul radiologic arată opacitate omogenă, bine delimitată a marii cavități și a hemitoracelui cu deplasarea controlaterală a mediastinului. Pentru pleureziile purulente cu localizări atipice, tabloul radiologic se pretează la discuții și confuzii.

Puncția este instigatoriu de bază care fixează diagnosticul și etiologia prin examenul bacteriologic al bolnavului care trebuie să arate: flora, sensibilitatea sau rezistența:

c) examenele biologice uzuale: hemooleucograma, probe hepatice, renale, ureea, glicemia, examen de urină;

d) probele funcționale: EKG și gazele în sînge arată influența colecției asupra funcției cardio-respiratorii;

e) examenul bacteriologic al lichidului traheal făcut cu mult înainte pentru a putea furniza datele necesare conducerii corecte a tratamentului;

f) cromatografia gaz-lichid a puroiului permite precizarea unei infecții cu anaerobi, prin punerea în evidență de acizi grași volatili produși de aceștia.

Diagnostic. Diagnosticul pozitiv în stadiul de difuziune nu poate fi pus, decît după 36—48 de ore; în stadiul de colecție, diagnosticul pozitiv se pune cu ușurință pe baza examenului clinic și radiologic care precizează diagnosticul de colecție pleurală, iar puncția reprezintă elementul de bază al diagnosticului; ea este elementul patognomonic al diagnosticului.

Probleme mai dificile de diagnostic se pun pentru pleureziile purulente cu topografie mai deosebită:

a) pleureziile purulente închistate intrascizurale se pot confunda cu: tumorile pulmonare, chisturi hidatice, atelectaziile segmentare, pneumoniile atipice etc. Diagnosticul pozitiv se pune în urma puncției (obligatoriu făcută sub ecran) sau a apariției complicației, constînd în fistulizarea în arborele bronșic;

b) pleureziile purulente apicale — sînt foarte rare ele se confundă ușor cu: tumorile de vîrf pulmonar, atelectaziile apicale, pahipleuritele apicale post colapsoterapie (să nu uităm că deseori sub masca unei pahipleurite se ascunde o pleurezie purulentă);

c) pleureziile purulente paramediastinale sînt extrem de rare și complicații ale unor mediastinite cu al căror tratament se asociază.

Tratament. Tratamentul pleureziilor purulente acute, indiferent de etiologie, trebuie să fie un tratament complex, general și local, care să satisfacă următoarele deziderate:

a) să fie instituit rapid înaintea apariției complicațiilor;

b) să fie în concordanță cu datele bacteriologice ale lichidului corect condus în ceea ce privește asocierea antibio-chimioterapicelor și durata administrării acestora;

c) să nu fie toxic pentru organism;

d) să ducă la vindecare clinic, radiologic și fără sechele sau mutilări funcționale.

Tratamentul constă din administrarea antibioticelor indicate de antibiogramă, a perfuziilor cu penicilină 15—20 milioane U.I. zilnic, în 2—3 prize a cîte 5 milioane. O atenție deosebită trebuie acordată fenomenelor de intoleranță la penicilină, care poate da reacții extrem de periculoase, de aceea vom testa sensibilitatea înainte de începerea tratamentului prin metoda reacției intradermice. Tratamentul trebuie să fie complex și anume:

Pe cale generală se vor administra: antibioticele indicate de ABG sau /și perfuzii cu penicilină timp de cel puțin 10—14 zile;

— vitaminoterapie: complex B, vit. C, vit. B_{12};

— corectarea constantelor hidroelectrolitice mai ales la cei cu tulburări metabolice; perfuzii zilnice cu sol. glucoză 10%—500 ml sau glucoză 5%—1 000 ml mai ales cînd bolnavul este febril și nu se poate alimenta;

— hidrolizate de proteine tip Aminosteril 1—2 flacoane pe săptămînă;

— tonice cardiace mai ales la bătrîni și la insuficienți cardiorespiratori;

— corticoterapie 75—100 mg hemisuccinat de hidrocortizon în perfuzie la bolnavii care n-au antecedente gastrice.

Tratamentul local: este obligatoriu ca în pleureziile purulente să se asocieze cît mai precoce un tratament local, tratament care poate fi efectuat prin două metode:

a) Puncția aspiratoare, care se face cu un ac gros adaptat la un aparat tip Marin Popescu sau ac cu robinet dublu. Se va evacua colecția complet și se va aspira plămînul la perete. Puncțiile trebuie însă de cele mai multe ori repetate aproape zilnic, ceea ce creează neplăceri bolnavului și mai ales nu au o mare eficiență în ceea ce privește aspirarea plămînului la perete cunoscînd faptul că pleurezia purulentă nu poate fi vindecată decît odată cu dispariția pungii pleurale. În pleureziile purulente cu puroi gros se recomandă ca după puncția evacuatoare să se facă o spălătură largă cu soluții antiseptice (ex. 3‰ acid boric în pleureziile purulente cu piocianic sau antibiotice: ex. soluție tetraciclină 3%).

b) Pleurotomia a minima și racordarea tubului de dren la o baterie de aspirație tip Mathey Evrest. Este metoda ideală deoarece exclude dezavantajele amintite la puncție și în plus are marele merit de a face o aspirație continuă a plămînului la perete și o spălătură largă cu antibiotice (fig. 27.7, 27.8, 27.9).

Eficiența tratamentului local și general este urmărită prin:

a) controale radiologice zilnice la început, ulterior la 3—4 zile;

b) dinamica și bacteriologia lichidului purulent evacuat zilnic;

c) parametrii clinici: febră, stare generală, dispariția semnelor clinice, reechilibrarea constantelor biologice;

d) ameliorarea parametrilor funcționali pînă la normalizarea acestora.

Limitele tratamentului medical sînt determinate de:

a) precocitatea diagnosticului;

b) starea generală a organismului și terenul;

c) corectitudinea tratamentului;

d) forma anatomopatologică;

e) etiologia pleureziei purulente;

f) natura și agresivitatea germenului;

g) toleranța sau intoleranța la antibiotice;

h) sensibilitatea sau rezistența germenilor patogeni.

Tratamentul trebuie administrat cît mai precoce înaintea apariției complicațiilor și trebuie administrat atît cît este necesar să obținem dezideratele pe care le-am amintit la început. Tratamentul pleureziilor purulente cu topografie atipică este același cu cel al marilor cavități, cu deosebirea că pentru unele din ele, drenajul este dificil de instituit și puncțiile evacuatoare sînt greu de practicat, uneori sîntem nevoiți să le practicăm sub ecran.

Limitele tratamentului medical al pleureziilor purulente sînt greu de fixat în timp, ele s-au legat de satisfacerea dezideratelor amintite din care două joacă rolul important:

a) dispariția pungii.

b) absența sechelelor și mutilărilor funcționale.

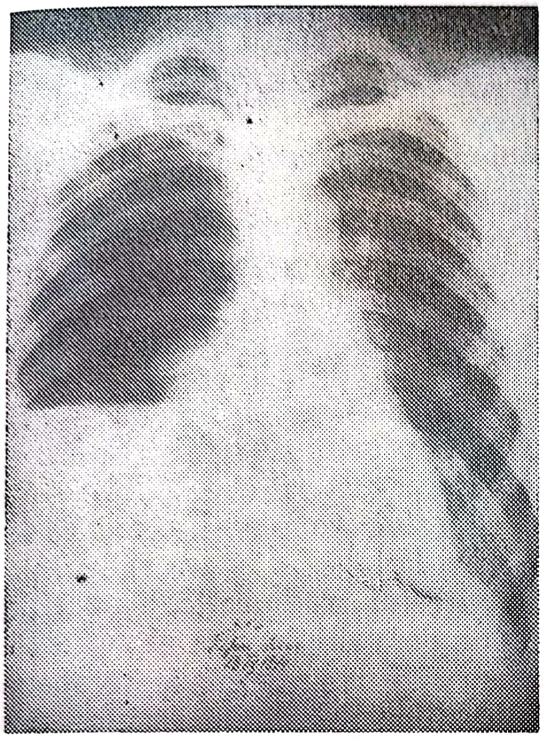


Fig. 27.7. — Piopneumotorax drept după chist hidatic pulmonar evacuat în pleură.

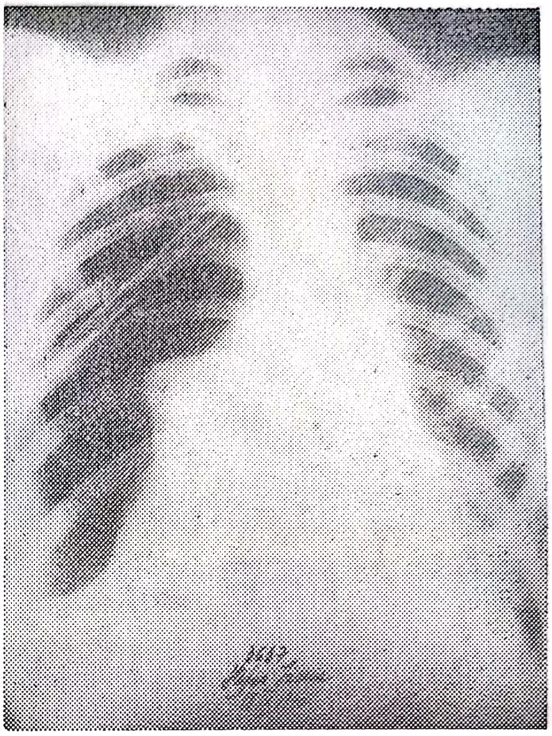


Fig. 27.8. — Pleurotomie *a minima* și drenaj cu tub de dren prevăzut cu mai multe orificii.

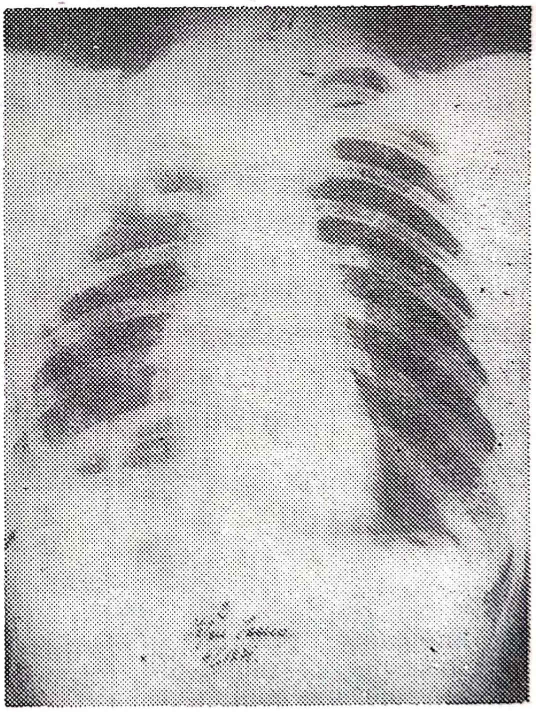


Fig. 27.9. — Același caz după decorticare dreaptă.

2. PLEUREZIILE PURULENTE CRONICE

În general, se admite că dacă timp de maximum 30 de zile de tratament medical bine condus nu se obțin aceste deziderate, boala trebuie considerată cronicizată, și indicată asocierea tratamentului chirurgical.

Cauzele cronicizării sînt multiple, dar mai frecvente sînt următoarele:

a) instituirea tardivă a tratamentului (mai ales a celui local) și anume după apariția complicațiilor;

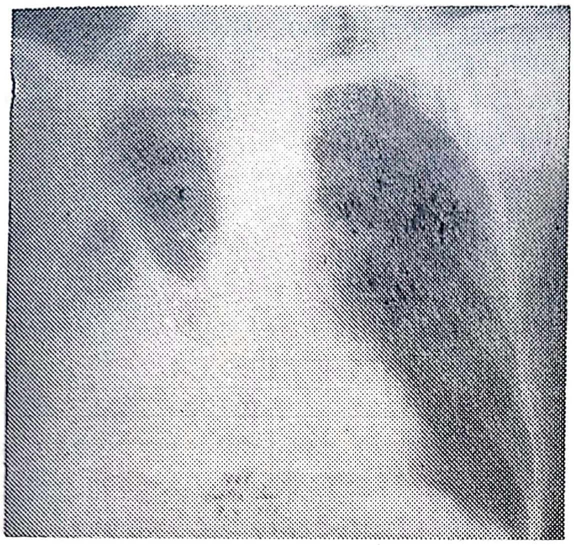


Fig. 27.10. — Empiem bacilar cronic cu pungă pleurală calcificată.

b) precizarea tardivă a diagnosticului;

c) tratamentul incorect asociat și condus;

d) încrederea prea mare în antibioterapie;

e) corpi străini intrapleurali selecționați ex. membrane hidatice, fragmente de tuburi de dren etc.;

f) apariția precoce a fistulei bronșice.

Diagnosticul de pleurezie purulentă cronic se poate face pe baza următoarelor criterii (fig. 27.10):

a) criteriul cronologic, peste 30 de zile de evoluție;

b) criteriul radiologic, apariția semnelor de pahipleurită și retracție

Pleureziile purulente cronice pun probleme foarte complexe terapeutice și sînt asemănătoare cu cele ale pleureziilor purulente cronice tbc de aceea le vom prezenta împreună.

PLEUREZIILE PURULENTE TUBERCULOASE

Au fost făcute multiple clasificări ale pleureziilor purulente tuberculoase printre care cităm: Warnier Woodruf (pure și cu infecție supraadăugată); Dumarest (1930, le împarte în: abcesul pleural, exsudat tbc infectat: exsudat septic cu sau fără fistulă bronșică, exsudat pleural+leziuni parenchimatoase) Monaldi (1935) Bernou, Fruchaud și H. D. Hour (1939) etc. Pe baza experienței acumulate în clinica noastră noi am făcut clasificarea pleureziilor purulente astfel.

- I. Empieme pleurale autonome:
  - 1. Abcesul rece pleural
  - 2. Exsudate puriforme
  - 3. Pleurezia sero-fibrinoasă cronică
  - 4. Pleurezia chiliformă cu colesterol
- II. Empieme pleurale tuberculoase, complicații ale tbc pulmonar sau ale unor tratamente medicale sau chirurgicale cu sau fără fistulă bronșică
  - 1. Empieme complicații ale unor leziuni corticale (nodulare, cazeoase, cavitare)
  - 2. Empieme complicații ale unor tratamente medicale
  - 3. Empieme complicații ale unor tratamente chirurgicale
    - a) PNX
    - b) PNX+Jacobeus
    - c) puncții septice
    - *Colaps*
      - PNX. expleural
      - EMP. blocaje
    - *Rezecții*
      - segmentectomii
      - Rez. combinate
      - Rez. lobare
      - pneumonectomii

III. Empieme pleurale complexe cu fistulă bronșică, floră mixtă denumite și hipercronice.
- 1. Asociate cu leziuni parenchimatoase
    - a) omolateral
    - b) controlateral
    - c) bilateral
- 2. Asociate cu leziuni ale parenchimelor nobile
    - a) ficat
    - b) rinichi
    - c) mixte
- 3. Asociate cu tulburări cardiorespiratorii
- 4. Diverse asocieri între 1, 2, 3

Această clasificare cuprinde toate pleureziile purulente întîlnite astăzi, în practica medicală inclusiv complicațiile pleurale ale unor tratamente medicale sau chirurgicale, ale căror complicații pleurale pot apărea în cursul evoluției postoperatorii.

Noi am adăugat în această clasificare și pleureziile serofibrinoase cronice, deoarece evoluția și terapeutica lor nu le deosebește de pleureziile purulente, la care mai adăugăm și faptul că deseori riscul transformării lor în pleurezii purulente este foarte mare.

Etiopatogenie. Pentru pleureziile purulente autonome căile de infecție pot fi următoarele:

a) pe cale sanguină și în aceste cazuri parenchimul pulmonar pare indemn (extrem de rar);

b) pe cale limfatică;

c) contaminarea din vecinătate: carie costală, vertebrală, leziuni tuberculoase corticale, boala Pott fistulizată în pleură.

Pentru pleureziile purulente complicații ale tuberculozei pulmonare sau ale unor tratamente medicale sau chirurgicale, căile de infecție pot fi următoarele:

1. Perforarea unei leziuni cavitare sub forma unui PNO *spontan* (în cazul cavităților pleurale libere) sau sub forma unei pleurezii purulente parțiale cu sau fără fistulă bronșică în cazul simfizelor pleurale (fig. 27.11).

2. În pleureziile purulente post PNO terapeutic mecanismele pot fi multiple (fig. 27.12).

a) traumatice ex.: ruptura unei aderențe la nivelul unor leziuni cazeoase, cavitare; operații Jacobeus, Micheti, înțeparea parenchimului pulmonar într-un focar cazeos în timpul insuflațiilor;

b) perforarea spontană: ulcerarea unui nodul cazeos cortical, caverne inerte;

c) suprainfecția pungii pe cale exogenă;

d) complicațiile tardive pot fi cauzate de:

— persistența unei tuberculoze active după abandonul PNX;

— stabilizarea incompletă a leziunilor, recidivă;

— suprainfecția unor reacții lichidiene dintr-un PNX inexpansibil ca urmare a unei infecții bronhopulmonare intercurente.

În pleureziile purulente complicații ale unor tratamente chirurgicale etiopatogenia diferită după tehnica folosită:

PNX extrapleural, rezecții pulmonare. În primele, cauzele sînt compatibile cu cele după PNX intrapleural, în cele postrezecții etiopatogenia poate fi determinată de: (fig. 27.13, 27.14).

a) fistule bronșice sau bronhiolare;

b) antecedentele pleurale cu decolări mari și efracții parenchimatoase (în timpul eliberării pulmonare);

c) hematomul postoperator;

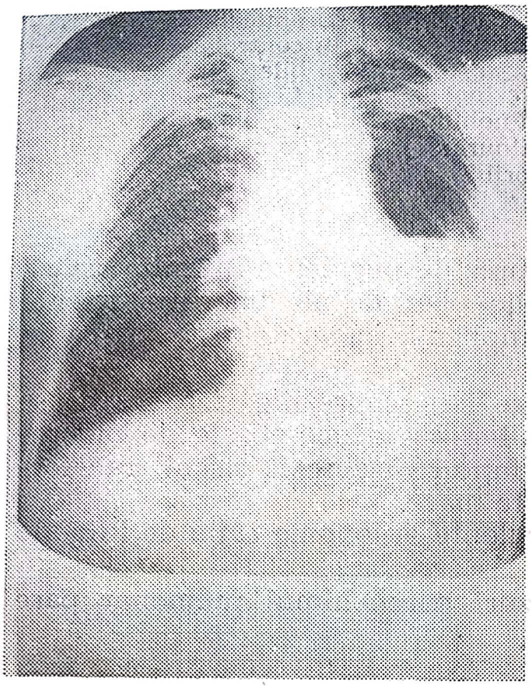


Fig. 27.11. — Empiem tuberculos cu fistulă bronşică.

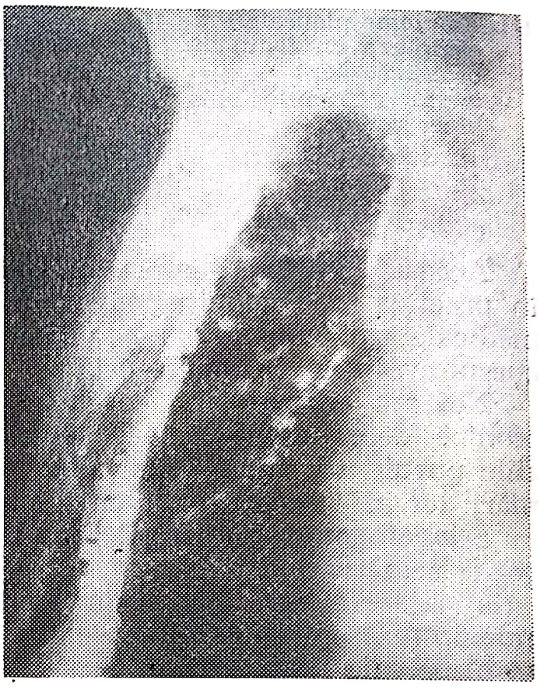


Fig. 27.12. — Empiem cronic tuberculos cu calcificări pleurale post PNO terapeutic-fistulografie.

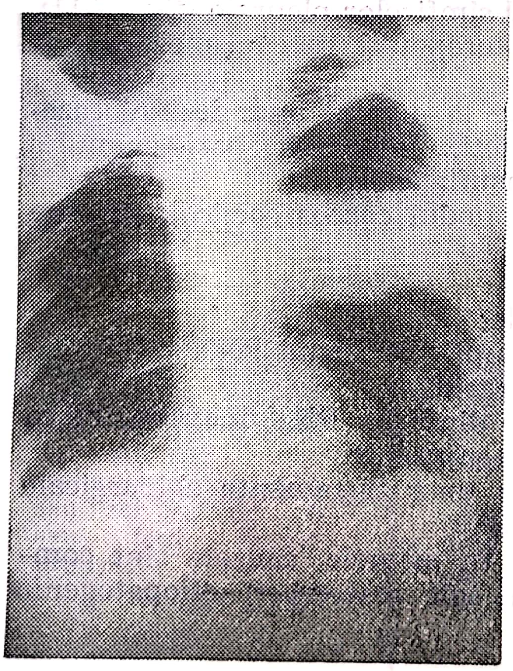


Fig. 27.13. — Empiem bacilar stîng postextrapleural, toracoplastie C.2 C.5 superioară dreaptă.

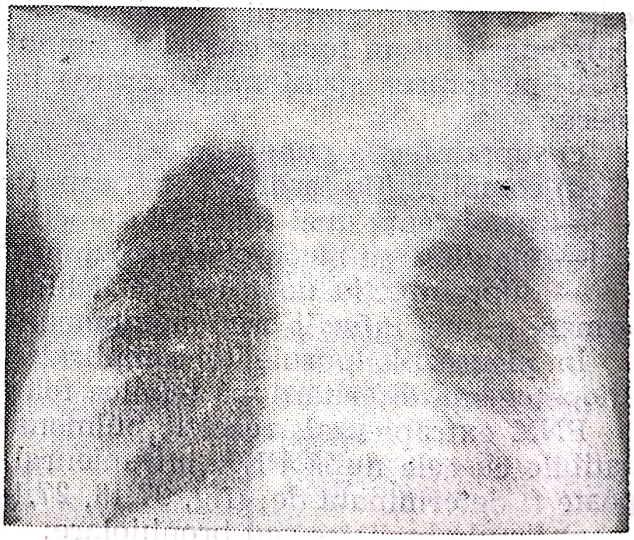


Fig. 27.14. — Acelaşi caz după decorticare pleuropulmonară stîngă

d) polichimiorezistențele și lipsa de securitate și stabilizare a puseului;

e) defecțiuni tehnice;

f) indicații și moment operator neadecvate;

g) rezecții segmentare, plurisegmentare, combinate.

Morfopatologia pleureziilor purulente acute și cronice a fost bine studiată în ultimul timp mai ales datorită intervențiilor chirurgicale tip decorticare pulmonară care extirpă pahipleuritele parietale și viscerale. Aceste examene au pus în evidență în unele cazuri prezența unor leziuni cazeoase la nivelul pahipleuritelor rezecate. În pleureziile purulente cronice pereții pungii de empiem ating uneori grosimi variind între 1—5 cm mai ales pentru pahipleuritele parietale. În aceste pahipleurite parietale și viscerale se constată dispariția planurilor anatomice de clivaj și apariția unor noi planuri de clivaj importante pentru tehnica chirurgicală a decorticărilor pulmonare.

Evoluția și complicațiile pleureziilor purulente sînt determinate de următoarele aspecte caracteristice:

1. n-au tendință de vindecare spontană;
2. tratamentul medical deseori reprezintă doar o etapă pregătitoare pentru cel chirurgical;
3. netratate corect și la timp sînt sursa unor grave complicații ca:

a) expiemul de necesitate: complicație mai rar întîlnită astăzi, datorită tratamentelor moderne cu tuberculostatice;

b) perforarea bronșică și instalarea unei fistule bronhopleurale cu suprainfecția lichidului, complicație frecventă, gravă;

c) însămînțări controlaterale prin fistulă bronșică;

d) amiloidoza, complicație tardivă și gravă, în special, în formele cronice și hipercronice;

e) instalarea unor tulburări funcționale cardio-respiratorii pot merge pînă la insuficiența cardio-respiratorie;

f) tulburări metabolice cu hiperproteinemie, deshidratare, anemie, tulburări hidroelectrolitice, șoc cronic;

g) la alte complicații ca: pericardite, abcese mediastinale, fistule esobronhopulmonare, osteomielite.

Nu trebuie însă înțeles că aceste complicații sînt izolate, deseori ele pot fi asociate; ex. apariția fistulei bronșice deschide poarta altor complicații: însămînțări controlaterale, suprainfecția lichidului, tulburări ale funcției cardio-respiratorii și metabolice. Aceste interferențe ale complicațiilor impun și mai pregnant cunoașterea și tratamentul corect al pleureziilor purulente înaintea apariției acestor complicații.

Tratamentul medical. Tratamentul pleureziilor purulente tuberculoase a înregistrat succese importante în ultimele decenii, datorită introducerii tuberculostaticelor, chimioterapicelor și antibioticelor.

Tratamentul pleureziilor purulente tuberculoase acute nu se deosebește de cel al celorlalte pleurezii netuberculoase decît prin specificitatea lor care impune tratamentul cu tuberculostatice pe cale generală și locală. În cazul suprainfecției lichidului cu flora nespecifică vom asocia la tuberculostatice și antibioticul la care germenii sînt mai sensibili.

Tratamentul pleureziilor purulente tbc acute, este un tratament prin esență, medical chiar și atunci cînd se asociază pleurotomia el își păstrează caracterul său medical pînă în momentul în care pleurezia nu s-a vindecat și s-a cronicizat. Din aceste motive tratamentul pleureziei purulente tbc trebuie să țină seama de stadiul ei: acut sau cronic, cît și de următorii factori:

a) vechimea pleureziei purulente;
b) topografia, mărimea și vechimea pungii;
c) starea parenchimului pulmonar subiacent și controlateral;
d) prezența sau absența fistulei pleurobronșice;
e) bacteriologia lichidului;
f) starea generală a organismului și a parenchimelor nobile;
g) starea funcției cardio-respiratorii.

Clasificarea tratamentelor după criteriul stadial (acut sau cronic) sau terapeutic (medical sau chirurgical), se face mai mult în scop didactic, deoarece nu se poate trasa între ele un hotar: ele deseori se intrică și se influențează reciproc în sensul că tratamentul medical se poate continua uneori cu cel chirurgical și totodată acesta cu cel medical închizînd astfel un cerc terapeutic complex.

Tratamentul pleureziilor purulente a cunoscut și el în ultimele decenii o adevărată revoluție, multe dintre metodele medicale din etapa preantibiotică au rămas de domeniul istoriei ca de ex. metodele care urmăreau vindecarea pleureziei purulente cu conservarea pungii și menținerea colapsului. Astăzi, sînt aplicate numai metodele care urmăresc tratamentul pleureziei purulente cu dispariția pungii.

Tratamentul general al pleureziilor purulente tuberculoase se deosebește de cel al tuberculozei pulmonare mai ales că deseori parenchimul subiacent are leziuni mai mult sau mai puțin active. Acest tratament se va face pe baza antibiogramei lichidului și al sputei la care vom asocia tratamentul tonifiant general: vitamina C, B complex, B_{12}, hidrolizante de proteine (din cauza hipoproteinemiei specifice colecțiilor purulente), cît și antibiotice nespecifice în raport cu prezența sau absența florei banale și a antibiogramei acestora. Deseori, tratamentul medical al pleureziei purulente tuberculoase este mai pretențios și are unele deosebiri față de cel al pleureziilor purulente acute netuberculoase, vom insista mai mult asupra lui cu riscul de a repeta unele probleme prezentate în cele netuberculoase.

Principiile actuale ale tratamentului medical urmăresc și aici desființarea pungii cu recuperarea maximă funcțională, stabilirea procesului parenchimatos și ameliorarea rapidă a stării generale. Unul din elementele de bază ale tratamentului medical alături de cel general cu tuberculostaticele sensibile, este reprezentat de aspirația pleurală recomandată încă de multă vreme de Laennec, Sedillat, Raedelli, care i-au atribuit o serie de acțiuni:

Acțiunea fizică urmărește desființarea pungii pleurale însă cu sechele (retracție costală, aspirarea mediastinului, ascensiunea diafragmului).

Acțiunea biologică urmărește ameliorarea drenajului și suprimarea retenției.

Aspirația pleurală se realizează cu ajutorul puncției pleurale și cu folosirea unui aparat de aspirație pleurală sau așa cum folosim și noi un ac cu robinet sau aparatul de transfuzie Marin Popescu. Aspirația pleurală se asociază de obicei cu spălătura pleurală. Precizăm că acest tratament se poate aplica și la pleureziile purulente tuberculoase acute sau cronice cu fistulă bronșică cu precauția ca bolnavul să fie așezat într-o anumită poziție, iar debitul spălăturii să fie minim pentru a evita inundarea bronșică.

Preferăm însă drenajul pleural aspirativ asociat cu spălătura pleurală cu soluții de antibiotice conform antibiogramei ex.: soluție PAS 10%, soluție HIN 6%, soluție Rifampicină 5%. Tetraciclină 3% sau antiseptice generale ca: cloramină 6%, acid boric 3% (în caz de piocianic asociat) deoarece este metoda de elecție în tratamentul medical al pleureziilor purulente acute sau cronice, avînd următoarele acțiuni:

Acțiunea mecanică: deterjează pereții pungii, evacuează colecția și urmărește desființarea cavității;

Acțiunea antibacteriană asupra florei asociate favorizînd reacțiile locale și generale de apărare, urmărind sterilizarea pungii.

Vom asocia întotdeauna tratamentul general cu tuberculostatice și antibiotice generale conform antibiogramei. Se pot folosi schemele tratamentului continuu sau discontinuu TSS cu trei tuberculostatice: HIN+Myambutol+Rifampicină. La tratamentele locale s-a recomandat și asocierea unor enzime: streptodornază, streptokinază, tripsină, hialurinidază etc. sau corticoterapie locală sau generală. Nu sîntem partizanii acestor metode, deoarece efectele scontate nu sînt realizate în practică și în plus există riscul unor complicații ca: fistule bronșice, afectarea stării generale, dificultăți tehnice în timpul decorticării pulmonare (excepție fac substanțele cortizonice), considerente care ne-au determinat să nu le recomandăm în tratamentul local al pleureziilor purulente tuberculoase.

Valoarea și limitele tratamentului medical trebuie judecate și la aceste pleurezii purulente în contextul cazului respectiv și chiar atunci cînd el nu a dus la vindecarea pleureziilor purulente tuberculoase acute, (care s-a cronicizat, din anumite motive obiective: vechimea și mărimea pungii, modificări anatomopatologice locale, prezența fistulelor etc.) el a adus multe beneficii bolnavului și reprezintă un bun tratament preoperator. Trebuie însă precizate unele aspecte ale tratamentului medical. În ceea ce privește limitele în cazul acestor pleurezii tbc, noi apreciem cam la două luni de tratament medical corect condus după care trebuie apreciate beneficiile lui. În general, întîlnim două situații:

a) pleurezia purulentă s-a vindecat (de obicei numai cele fără fistulă bronșică evidențiată) această situație se întîlnește în proporție care variază, după autori, între 32—88%;

b) pleurezia purulentă acută s-a cronicizat, iar tratamentul medical și-a epuizat resursele și se impune asocierea tratamentului chirurgical.

În practică însă situația nu se prezintă așa, și se insistă prea mult pe tratamentul medical care se face nu numai incorect, dar și discontinuu (în timpul puseelor). Medicul și bolnavul sînt înșelați de beneficiile parțiale obținute de tratamentul medical și refuză să asocieze la momentul optim tratamentul chirurgical, așteptînd noi tuberculostatice, în contrast cu evoluția continuă a procesului pleural și a afectării stării generale. Bolnavul dă impresia că s-a *acomodat* și-și *poartă* bine afecțiunea. Acest mod de a gîndi stă, în general, la baza apariției formelor denumite de noi pleurezii purulente tuberculoase complexe hipercronice și foarte greu de tratat chiar în condițiile actuale și de obicei numai cu prețul unor mari mutilări funcționale.

Tratamentul chirurgical al pleureziilor purulente tuberculoase sau cu alte bacterii se deosebește astăzi de cel din trecut și el este dominat de principiile chirurgiei funcționale.

Tratamentul chirurgical al pleureziilor purulente a cunoscut o gamă variată de intervenții (unele dintre ele au rămas doar de domeniul istoricului), fapt ce a impus multiple clasificări ale acestuia. Clasificarea făcută de noi are avantajul că este completă și precizează obiectivele fiecărui tratament.

- I. Intervenții minore:
  - 1. Pleurotomia *a minima* Billau
  - 2. Pleurotomia cu rezecție de coastă König
- II. Intervenții majore:
  - 1. Tehnici de colaps care urmăresc desființarea pungii prin aducerea peretelui la plămîn
    - a) Tehnica clasică
    - b) Tehnica Etaslander
    - c) Tehnica Schede
    - d) Tehnica Tiroller
    - e) Tehnica Kergen
    - f) Tehnica Mironov
    - g) Tehnica Linberg
    - h) Tehnica Andrews etc.
  - 2. Tehnici care urmăresc deființarea pungii prin reexpansiunea plămînului+cura leziunilor
    - a) tip Delorme
    - b) tip Weinberg
    - c) tip Frazey-Gurd
    - d) tip Wiliams
    - e) decorticare+exereză
    - f) decorticare+toracoplastie
    - g) exereză+toracoplastie
    - h) disecția diafragmului (Monod)
  - 3. Tehnici care extirpă punga+plămînul distrus
    - a) Pleuropneumonectomia
    - b) Costopleuropneumonectomia
    - c) Hemitoracectomia
  - 4. Intervenții practicate pentru empiemele postrezecție
    - a) toracoplastie+drenaj
    - b) toracomioplastie
    - c) rezecții iterative
    - d) toracopleuroplastie tip Andrews

Indicațiile tratamentului chirurgical se fac astăzi pe baza unor criterii obiective și numai după investigarea aprofundată a bolnavului, care trebuie să precizeze:

— dimensiunile și topografia pungii;
— starea pereților;
— starea arborelui bronșic (bronhografie, fistulografie);
— existența fistulelor bronșice;
— starea parenchimului subiacent și controlateral;
— examenul bacteriologic al lichidului;

— starea funcției cardio-respiratorii cu folosirea examenelor bronhospirometrice și scintigrafice pentru a cunoaște valoarea funcției respiratorii a fiecărui plămîn, cît și raportul ventilație/perfuzie;

— starea generală a organismului și a parenchimelor nobile: ficat, rinichi.

Momentul operator trebuie bine ales și anume atunci cînd puseul infecțios pleural și pulmonar este stabilizat, lichidul curat — eventual sterilizat — starea generală este ameliorată, iar curba ponderală este în creștere.

Tratamentul chirurgical se adresează exclusiv pleureziilor purulente cronice bine tratate medical și numai tratamentul chirurgical denumit de noi *minor* își găsește indicația în unele pleurezii purulente acute sau cronice pentru efectuarea tratamentului medical cu viză curativă sau de pregătire preoperatorie în cele cronice sau hipercronice.

Vom analiza pe scurt conform clasificării noastre, principalele metode chirurgicale, cît și indicațiilor lor.

1. *Intervențiile zise minore* sînt reprezentate de pleurotomia *a minima* descrise de Bülau (1876) sau cu rezecție costală descrisă de König (1880). Pleurotomia cu drenaj aspirativ este indicată în pleureziile purulente acute și cronice. Pleurotomia se face la punctul decliv al colecției pe linia axilară mijlocie, de obicei spațiul IV—V intercostal, dar nu prea jos, deoarece ascensiunea diafragmului ar face ineficient drenajul. Tubul de dren se introduce etanș la țesuturi, se controlează radiologic poziția lui, se racordează la o sursă de aspirație sau la Beclaire (în cele cu fistulă mare) și prin intermediul lui se face aspirația și se administrează tratamentul local (spălătura cu antibiotice, antiseptice, introducerea de antibiotice cu pensarea tubului pentru cîteva ore).

Unii autori preferă tratamentul *închis* de teama unor suprainfecții din *afară*; noi apreciem că drenajul pleural trebuie instituit în cazul în care cel prin puncții aspirative se dovedește insuficient sau în prezența riscurilor semnalate mai sus.

2. *Tratamentul chirurgical major* este indicat exclusiv în pleureziile purulente cronice, tuberculoase sau netuberculoase, urmărind vindecarea pleureziei purulente. Metodele care se aplică sînt:

a) *metode chirurgicale care urmăresc desființarea pungii prin aducerea peretelui la plămîn.* Acestea sînt metode de colaps și își găsesc indicații tot mai rare și anume acolo unde decorticarea este contraindicată de: leziuni parenchimatoase, probe funcționale deficitare, afectarea biologică a organismului, vîrsta înaintată (peste 65 de ani). Colapsul clasic reprezentat de toracoplastii într-unul sau mai mulți timpi, noi îl contraindicăm, deoarece el este ineficace din următoarele cauze:

— afectarea importantă a peretelui;
— existența unor pahipleurite foarte groase;
— existența fistulelor bronșice;
— mutilarea anatomică ireversibilă cu consecințele ei funcționale.

Procedeul Andrews, singurul procedeu de colaps pe care îl indicăm în pungile mai mici, constă din următorii timpi operatori: deschiderea pungii de pleurezie purulentă, rezecția subperiostală a coastelor strict la nivelul pungii și *matlasarea* după chiuretarea și *curățirea mecanică* a

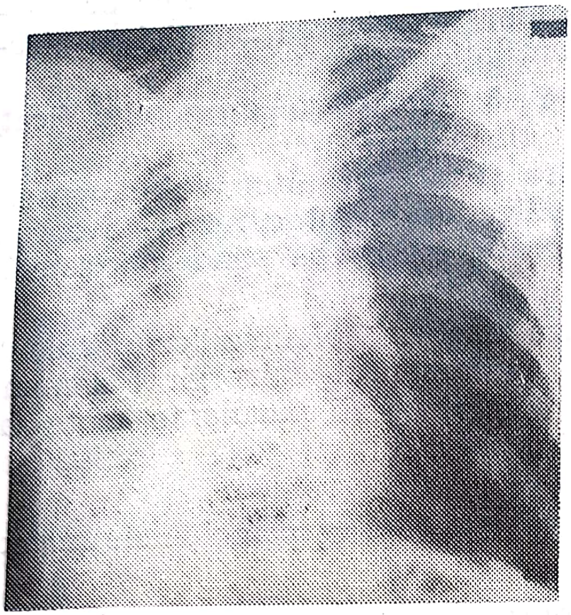


Fig. 27.15. — Empiem cronic baza dreaptă cu fistulă bronșică și pahipleurită.

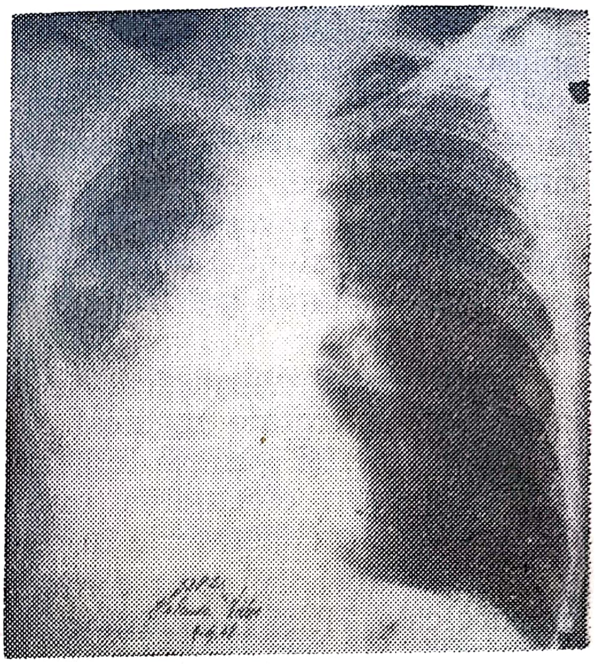


Fig. 27.16. — Același caz, rezolvat prin toracoplastie bazală dreaptă Andrews.

celor 2 pereți ai pungii (pahipleurita viscerală și parietală). În felul acesta dezideratul intervenției *desființarea pungii* este realizat în condiții bune (fig. 27.15, 27.16).

b) *Metodele care urmăresc desființarea pungii prin aducerea plămînului la perete* sînt reprezentate de diferitele tipuri de decorticări pulmonare.

Decorticarea pulmonară este intervenția ideală în pleureziile purulente, ea are următoarele obiective:

— ablația pungii;

— eliberarea plămînului pe toate fețele inclusiv scizurile diafragmatice;

— cura leziunilor parenchimatoase (cînd există) prin asocierea rezecției sau a toracoplastiei sau toate 3 (tripla operație Monod-decorticare + rezecție + toracoplastie);

— recuperare funcțională.

Decorticarea pulmonară este indicată în toate pleureziile purulente în care starea generală este bună, vîrsta nu prea înaintată perfuzia este păstrată, biologia organismului nu este afectată.

Indicațiile decorticărilor pulmonare s-au adresat tuturor colecțiilor pleurale, supurate sau nu, indiferent de etiologie, la care examenele clinice au permis o intervenție chirurgicală.

Operația are drept scop suprimarea cavității de empiem pleural sau a pungii rigide, a eventualelor leziuni pulmonare, fistuloase sau parenchimatoase, restabilirea mobilității peretelui costal și a excursiilor hemitoracelui respectiv cît mai aproape de normal, recuperarea unei porțiuni cît mai importante de parenchim funcțional și un minimum de mutilare

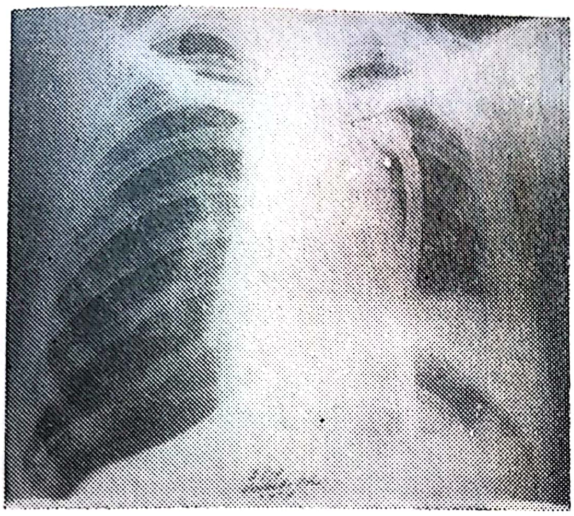


Fig. 27.17. — Empiem cronic stîng drenat.

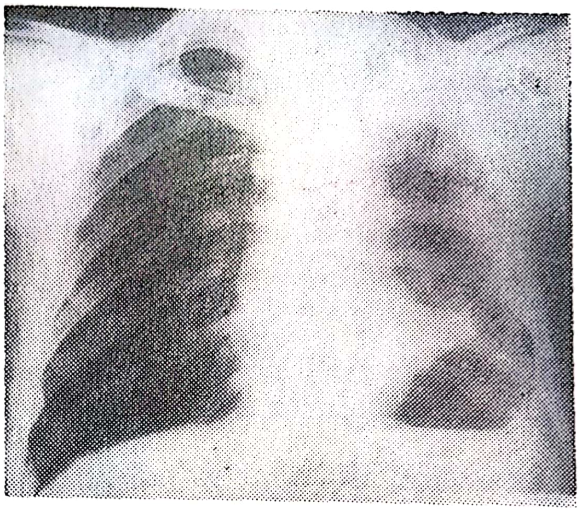


Fig. 27.18. — Același caz după decorticare pleuropulmonară stîngă.

a peretelui toracic. (fig. 27.17, 27.18). Pentru realizarea acestor deziderate a fost utilizat un procedeu, care constă în toracotomie posterolaterală prin spațiul VI intercostal, după care se caută planul de clivaj în afara limitelor pungii, mergînd de la periferie spre pungă, la nivelul organelor pulsative, așa-zisele *puncte cheie ale decorticării*.

Din punct de vedere tactic procedeul constă în următoarele:

— În partea stîngă decorticarea începe la nivelul aortei descendente unde se găsește întotdeauna un spațiu bun de clivaj. Se caută apoi planul de clivaj anterior la nivelul pericardului, se unește cu cel de la nivelul crosei aortice prin crearea unui tunel și apoi se eliberează vîrful plămînului, baza plămînului și scizurile, lăsîndu-se pe plămîn cîte o *pastilă* de pahipleurită dacă este necesar.

— În partea dreaptă se procedează în același mod, folosindu-se vena azigos și crosa sa ca puncte de reper și plan de clivaj favorabil.

Calitatea parenchimului restant, posibilitățile sale de reexpansiune, eventualele leziuni parenchimatoase sau fistuloase se apreciază foarte atent intraoperator. Tot atunci se apreciază și necesitatea unei rezecții pulmonare parțiale, în cazul leziunilor reversibile, a suturii unor fistule sau reducerii cavității toracice printr-o toracoplastie concomitentă sau ulterioară. Chiar în cazurile în care parenchimul este exclus din punct de vedere funcțional, acesta va fi păstrat, deoarece, așa cum am demonstrat, după decorticare funcțiile revin. O grije deosebită trebuie acordată hemostazei și aerostazei, cunoscîndu-se caracterul hemoragizant al acestor decorticări și după extirparea pahipleuritei viscerale posibilitatea de efracție accidentală a parenchimului pulmonar (fig. 27.19, 27.20).

Se face chiuretajul și suturarea vechilor traiecte fistuloase sau de drenaj parietal și se instituie un drenaj aspirativ de 3—4 zile al cavității toracice.

Postoperator se recomandă gimnastică funcțională, cît mai timpurie, care alături de ceilalți factori va asigura bunul mers postoperator și prevenirea complicațiilor și a sechelelor.

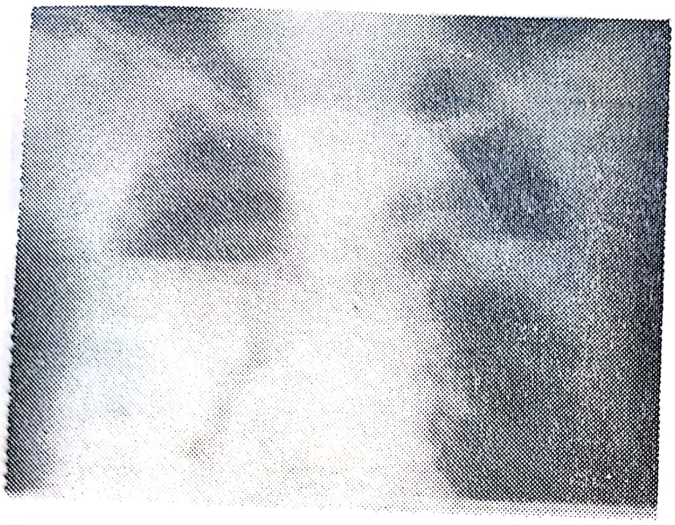


Fig. 27.19. — Empiem bacilar bilateral.

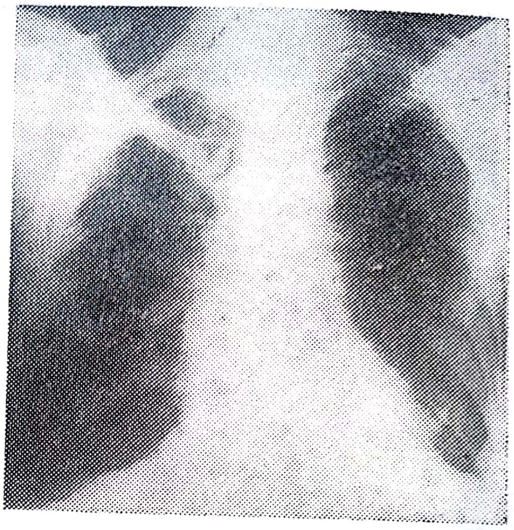


Fig. 27.20. — Același caz după decorticare pleuropulmonară bilaterală.

Complicațiile cele mai frecvente întîlnite în cazuistica noastră au fost: hemoragiile postoperatorii, pungile aeriene și constituirea unor noi cavități restante rigide, atelectaziile pulmonare, complicațiile de ordin digestiv, consecutive iritației vagale și a splanhnicului, în timpul decorticărilor extrapleurale și complicațiile de ordin hematorenal.

Aceste complicații au fost de aproximativ 12% la lotul nostru de bolnavi, fiind rezolvate în peste 80% din cazuri în mod favorabil.

Mortalitatea globală a fost de 3,8% pentru întregul lot de bolnavi. Dată fiind complexitatea actului operator și terenul bolnavilor prezentați la operație, considerăm atît complicațiile postoperatorii, cît și mortalitatea ca avînd cifre scăzute, comparabil cu alte statistici pe plan mondial.

În ceea ce privește rezultatele funcționale, ele au fost studiate și apreciate drept favorabile în majoritatea cazurilor. Se poate aprecia că la indicații judicioase și cu tehnică corectă, decorticarea pulmonară atît cea autonomă, cît și cea asociată cu rezecție parțială pulmonară, nu au numai un rol de operații reparatorii, ci și de operații funcționale. Același lucru se poate spune și pentru cazurile de decorticare pulmonară bilaterală operate în clinică.

Experiența acumulată în clinică ne-a determinat, contrar concepției devenite clasice, ca și în empiemele pleurale în care plămînul era exclus din punct de vedere funcțional realizînd așa-numita pneumonectomie funcțională, să indicăm și să practicăm cu succes decorticarea pulmonară.

Explorarea funcțională postoperatorie la distanță, la asemenea bolnavi, a arătat o reluare a funcției pulmonare (ventilație și perfuzie).

c) *Procedee care urmăresc extirparea pungii de empiem și a plămînului subiacent afectat.* Acestea sînt indicate în cazul pleureziilor purulente asociate cu plămîn distrus și se pot realiza cu ajutorul următoarei tehnici: a) *pleuropneumonectomia* și b) *hemitoracectomia* recomandate de Hertzog, toracoplastie + pleuropneumonectomie, rezecția lor în bloc intervenție șocantă pe care n-o recomandăm, deoarece nouă ne-a dat satisfacție costopleuropneumonectomia prezentată după manevra descrisă mai sus.

Profilaxie. Profilaxia pleureziilor purulente tuberculoase și netuberculoase se face astăzi mult mai ușor decît în trecut datorită existenței unui arsenal terapeutic foarte complex și deosebit de eficace, cu ajutorul căruia procesele patologice bronhopulmonare specifice sau nespecifice sînt tratate cît mai precoce și astfel se aplică diminuarea considerabilă a pleureziilor purulente netuberculoase și mai ales a celor tuberculoase. Eficacitatea acestor tratamente medicale este cu atît mai mare cu cît ele sînt mai precoce instituite și corect conduse ca asociere și ca durată; credem că unul din elementele de apreciere a eficienței lor este tocmai diminuarea complicațiilor pleurale atît de grave și de răspîndite în epoca preantibiotică.

Profilaxia complicațiilor pleurale postrezecție se face atît prin asocierea, pre-, trans- și postoperatorie a unui tratament complex cu antibiotice sau tuberculostatice sensibile în cele tuberculoase cît și prin perfecționarea procedeelor operatorii printre care cităm: sutura automată a bronhiei cu aparatele sovietice UKB, UTL, UKL, cît și prin codificarea corectă a indicațiilor și contraindicațiilor, a diferitelor tipuri de rezecții cu eliminarea aproape a rezecțiilor segmentare sau combinate pe care le indicăm numai în cazurile foarte rare și bine selecționate la care să nu existe leziuni la nivelul planului de clivaj.

În concluzie putem afirma că pleureziile purulente specifice și nespecifice s-au redus foarte mult în ultimii ani și că datorită marilor posibilități terapeutice existente astăzi se poate face o bună profilaxie a lor, sau în cazul în care au apărut se poate efectua un tratament în care recuperarea funcțională este regula cu condiția diagnosticării precoce și a instituirii unui tratament corect medical la care se va asocia într-un moment optim în cazul ineficienței acestora, tratamentul chirurgical de elecție reprezentat în concepția noastră prin decorticarea pulmonară.

BIBLIOGRAFIE

Anastasatu C. — Tratat de ftiziologie, Ed. medicală, București, 1970.

Bariety M., Coura Ch. — Pleurésies avec épanchement dans la grande cavité, Éncyclopédie Médico-chirurgicale, Ed. Masson, Paris, 1954.

Cărpinișan C., Coman C. — Decorticarea pulmonară, Vestnik Hir., 1963. 328.

Coman C. — Limitele, indicațiile și contraindicațiile actuale ale decorticării pulmonare, Rev. med. Milit., 1960, 221.

Coman C. — Decorticarea pulmonară, Teză de doctorat, I.M.F. București, 1960.

Coman C. — Pleureziile purulente, Ed. medicală, București, 1972.

Coman C. și colab. — Contribuții la tratamentul pneumotoraxului spontan generat de emfizem, Chirurgia, București, 1977, 137.

Coman C., Stan A., Micu Vl., Iurea Al. — Contribuții la tehnica, indicațiile și valoarea decorticărilor pulmonare (615 cazuri operate), Pneumoftiziologia, 1969, 4.

Coman C. — Tehnici de chirurgie toracică, Anatomia chirurgicală a toracelui, Tehnica rezecțiilor pulmonare, Ed. medicală, București, 1979.

Gibon J. — The Pleura, Ed. Saunders Company, W.B., Philadelphia, 1969.

28.

TUMORILE MALIGNE ALE PLEUREI

La nivelul structurilor pleurale se pot dezvolta tumori maligne, fie prin transformarea neoplazică a componentelor celulare ale acestor structuri, fie prin invazia lor din vecinătate sau de la distanță de către celule neoplazice plecate din tumori extrapleurale. În aceste condiții se disting tumori primitive pleurale, mezotelioame și sarcoame, care își au originea la nivelul pleurei parietale și viscerale, mediastinale sau diafragmatice, precum și tumori secundare, metastatice cu originea în tumorile peretelui toracic sau diafragmului sau ale plămînului, stomacului, glandei, mamare, ovarului, pancreasului, peritoneului etc.

Etiologia neoplaziilor pleurale nu este cunoscută, dar cercetări recente constată o mai mare frecvență la muncitorii din minele de azbest sau de la prelucrarea acestui silicat magnezian; dintre diverșii silicați magnezieni cu structură fibroasă, compusul cel mai nociv este crisotilul: în unele mezotelioame pleurale, microscopia pune în evidență corpi feruginoși formați în jurul fibrelor de azbest. O frecvență mai mare a mezotelioamelor pleurale și peritoneale a fost notată la cei expuși la azbest, uneori, chiar după o perioadă lungă de latență (pînă la 40 de ani).

Structura histologică a pleurei de la nivelul căreia se dezvoltă neoplaziile cuprinde două tipuri de elemente: unele sînt de origine ectomezenchimală, mezoteliile, care au capacitatea de a se diferenția în cursul proliferării atît pe linie ectodermală, adenoidă, cît și pe linie mezenchimală, fibroblastoidă; alte elemente componente ale structurilor pleurale sînt de origine mezenchimală (fibroblaști, histiocite, endotelii etc.).

Morfopatologic,* se disting două forme anatomoclinice macroscopice, valabile atît pentru mezotelioame, cît și pentru sarcoame.

1. Tumorile unice, localizate sînt formațiuni rotunde sau polilobate situate pe pleura parietală sau viscerală, cu o bază de implantare largă sau dimpotrivă pediculată. Suprafața lor este bine vascularizată, alb-lardacee; pe secțiuni apar dure, fibroase cu microchiști, zone necrotice sau hemoragice.

---

* Dr. Alex. Eskenasy

2. Tumorile difuze se prezintă sub forma unei îngroșări pleurale (de la 0,5 la 15 cm), interesînd adesea ambele pleure cu sudura lor totală sau parțială; ele limitează cavități în care se găsește lichid serocitrin sau hemoragic, ce se reface ușor după extracție și în care se găsesc celule mezoteliale atipice. Deși aparent mai puțin voluminoase decît primele, volumul total de țesut neoplazic și relațiile sale extrem de largi cu vasele favorizează invazia organelor din vecinătate, a plămînului, structurile peretelui toracic, pericardului, diafragmului, uneori și a pleurei controlaterale.

Între cele două forme se descriu uneori relații temporare, tumorile unice după rezecție refăcîndu-se sub formă difuză. În orice caz, tumorile unice sînt cel puțin aparent mai benigne decît cele difuze.

Histopatologic se disting două tipuri de mioplazii pleurale primitive: mezotelioamele și sarcoamele.

Mezotelioamele reflectă structural originea ectomezenchimală a celulei de origine, din care se pot dezvolta două subtipuri predominante de proliferare, totdeauna intricate în diferite proporții:

a) subtipul *fibroadenoid,* cu structuri pseudoglandulare, adesea papilifere, ale căror celule sînt dispuse direct pe componentele mezenchimale și secretă mucopolizaharide acide;

b) subtipul *fibros,* în care predomină proliferarea de tip fibroblastoid, densă, cu extrem de rare formațiuni adenoide, cu foarte numeroase monstruozități celulare și nucleare.

Stout și Murray (1942) au arătat, în culturi de celule tumorale, că indiferent de tipul inițial de proliferare, se realizează atît formațiuni adenoide, cît și plaje fibroblastoide. Ultrastructural, puținele observații publicate notează abundența microvililor celulelor mezoteliale neoplazice, structuri secretorii de acid hialuronic, discontinuitatea bazelor.

Sacroamele pleurale îmbracă forme localizate sau difuze, iar histopatologic prezintă diferite tipuri de proliferare, mai frecvent fibroblastică, histiocitară (reticulosarcomatoasă) angiosarcomatoasă sau endoteliosarcomatoasă. Vechea denumire de *endotelioame* dată tumorilor pleurale, corespunde actualelor mezotelioame fibroadenoide.

Tumorile secundare ale pleurei rezultă, de cele mai multe ori, din propagarea pe limfatice de celule neoplazice plecate din tumoarea de origine, intermitent sau continuu. Cea mai mare parte a metastazelor pleurale sînt de tip cilindrocubic, dens sau adenocarcinomatos, punînd probleme de diagnostic diferențial cu mezotelioamele fibroadenoide.

Diagnosticul *citologic* al neoplaziilor pleurale se face prin examenul lichidului de puncție pleurală, serocitrin sau hemoragic, în care se găsesc celule izolate și muguri de mezotelii neoplazice, adesea secretante de mucopolizaharide acide. Diagnosticul *histopatologic,* de certitudine, se face, de obicei, prin puncție-biopsie pleurală, care permite punerea în evidență a structurilor mezoteliale proliferate, sau, dimpotrivă, a unor tipuri de proliferare non-pleurale, reflectînd natura metastatică a tumorii.

Tabloul clinic este constituit de următoarele simptome principale:

— Dureri toracice, prezente la un număr mare de bolnavi, deseori cu senzația de apăsare intratoracică, alteori cu localizare la nivelul tumorii. Este posibilă și o localizare aberantă a durerii: abdominală, lombară etc.

— Dispneea este corelată fie cu volumul tumorii, fie cu abundența revărsatului pleural. Ea începe cu o simplă jenă la efort și progresează devenind intensă și însoțindu-se de cianoză.

— Tusea, simptom considerat banal la început, este uscată, de tip iritativ, dar cu timpul devine productivă uneori cu striuri sanguine. Au fost semnalate și hemoptizii mari, semn de invazie tumorală a plămînului. În unele cazuri prima manifestare a unei tumori pleurale este apariția unui exsudat pleural, adesea sanguinolent, care se reface, dacă este evacuat și care conține numeroase hematii și celule maligne.

Starea generală inițial, nealterată, se deteriorează progresiv prin apariția de puseuri febrile, inapetență cu scădere ponderală, anemie, dureri articulare însoțite de febră, uneori asociate cu sindromul de osteoartropatie hipertrofiantă pneumică, Pierre-Marie-Bamberger (hipocratism digital). Acest sindrom întîlnit și în cancerul pulmonar, este prezent într-un procent ridicat în mezotelioamele maligne pleurale.

Tumorile voluminoase pot provoca apariția a două sindroame: — sindromul de compresiune manifestat prin circulația colaterală, dispnee și cianoză și

— sindromul pseudopleuretic, cu semne clinico-radiologice de exsudat pleural, dar cu puncția pleurală albă, acul de puncție pătrunzînd într-o carapace groasă, dură.

Examenul radiologic reprezintă un element major al diagnosticului. În fazele de început, aspectul pleurei este adesea normal; alteori se pune în evidență prezența unei îngroșări pleurale, mai mult sau mai puțin întinse, cu aspect mamelonat. Uneori se asociază și o retracție toracică însoțită de atracția mediastinului. În formele cu lichid pleural se pune în evidență imaginea radiologică corespunzînd curbei lui Damoiseau.

În formele tumorale vegetante se constată prezența de mase tumorale realizînd o formă poliedrică, bine conturată, omogenă. Tumorile pleurale vegetante se însoțesc aproape totdeauna de exsudat, care maschează parțial tumoarea. Numai după evacuarea lichidului și crearea unei pneumoseroase, se pot obiectiva radiologic imaginile tumorale.

Asocierea tumorii cu exsudatul pleural constituie forma cea mai frecventă a mezoteliomului pleural. Uneori tumoarea poate invada plămînul sau mediastinul, încît radiologic nu se mai poate face diagnosticul diferențial între tumoarea pleurală primitivă sau cea secundară unui cancer pulmonar.

Puncția exploratorie reprezintă o metodă valoroasă de diagnostic, dînd posibilitatea de a se efectua examenul citologic al lichidului pleural și analiza lui biochimică, care poate pune în evidență o cantitate mică de acid lactic (10—20 mg pe ml), dar mare de acid hialuronic (150—200 ml/gr pe ml), de asemenea și de glicuronidază. Mai importantă este prezența în lichid a celulelor tumorale, uneori de interpretare mai dificilă.

Pneumotoraxul cu scop diagnostic este indicat mai ales în tumorile localizate, permițînd localizarea sediului exact al tumorii.

Biopsia pleurală practicată cu acul Abrams este adeseori insuficientă pentru a preciza diagnosticul, dar poate da rezultate pozitive în pînă la 70% din cazuri. Toracoscopia sau pleuroscopia are avantajul unei explorări a cavității pleurale sub controlul vederii. Dezavantajul metodei este că nu poate fi practicată decît la un număr limitat de bolnavi, după ce a fost evacuat lichidul serocitrin sau hemoragic și numai dacă extensia tumorii permite crearea unei pneumoseroase. Toracoscopia practicată sub anestezie generală are o singură poartă de intrare, biopsia fiind realizată sub controlul vederii. Ea permite inspecția cavității pleurale și controlul întinderii procesului tumoral. Atunci cînd tumoarea este unică, apare ca o masă pediculată sau sesilă, de obicei încapsulată, cu suprafața netedă sau mamelonată, uneori cu vase dilatate pe suprafața ei. Absența circulației superficiale poate fi interpretată ca un semn de benignitate. Interesarea doar a uneia din foițele pleurale (cea viscerală sau cea parietală) este rar întîlnită. În mezoteliomul difuz al pleurei viscerale, plămînul este retractat, acoperit cu o carapace netedă, alteori regulată, cu multiplii muguri tumorali, friabili, sîngerînzi sau cu zone de necroză în suprafață. În aceste cazuri, se constată întotdeauna existența de lichid serocitrin sau hemoragic în cavitatea pleurală.

Evoluție. Tumorile pleurale pot avea două moduri de evoluție, fiecare corespunzînd unei forme evolutive:

— o formă cu evoluție zgomotoasă, cînd tumoarea se dezvoltă în suprafață cu apariție de exsudat serocitrin sau hemoragic;

— o formă cu evoluție lentă, fără manifestări evidente sau cu simptomatologie minoră, astfel încît unii bolnavi sînt descoperiți la examenul radiologic sistematic sau întîmplător. De obicei însă boala se manifestă clinic, forma asimptomatică fiind mult mai rară. În mod excepțional, afecțiunea se manifestă sub forma unui pneumotorax spontan.

Prognosticul este relativ favorabil numai în cazul formelor localizate de boală; în aceste situații, extirparea chirurgicală a tumorii, consolidată prin radioterapie și polichimioterapie citostatică poate conduce la rezultate bune cu supraviețuiri îndelungate. În tumorile difuze, prognosticul este rezervat, cu tot arsenalul terapeutic existent, tratamentul fiind numai paleativ.

Diagnosticul pozitiv este confirmat de: refacerea lichidului pleural; persistența imaginii radiologice și caracterul ei evolutiv; evidențierea celulelor tumorale în lichidul sau biopsia pleurală; evoluția progresivă în timp, cu alterarea stării generale (scădere ponderală, anemie).

Diagnosticul diferențial se poate face cu următoarele afecțiuni:

— Tumorile costale, care se traduc însă radiologic prin umflarea (explozia) periostului costal, iar clinic prin dureri și tumefacție locală la nivelul coastei sau coastelor interesate.

— Abcesele reci tuberculoase au o evoluție care, în timp, dă un aspect fusiform tumorii parietale, cu tendință la abcedare, stare febrilă; puncția exploratorie clarifică diagnosticul.

— Pleurezia închistată sau hematomul închistat.

— Sechelele fibroase după pleurezia sero-fibrinoasă pot simula aspectul radiologic al tumorilor pleurale, dar existența unei pleurezii anterioare, caracterul lor stațional și absența simptomelor clinice permit orientarea diagnosticului.

Tratamentul tumorilor pleurale maligne este de cele mai multe ori paleativ, mai ales în formele difuze.

Tratamentul medical constă în evacuarea exsudatului pleural cînd devine abundent și în polichimioterapie citostatică în instilații intrapleurale și pe cale generală.

Radioterapia de contact este puțin eficace în tumorile pleurale. De asemenea, telecobaltoterapia nu pare să dea rezultate semnificativ favorabile. Ea rămîne rezervată bolnavilor care nu beneficiază de indicație chirurgicală.

Tratamentul chirurgical este indicat în cazul tumorilor bine delimitate, fără reacție lichidiană, care permit extirparea tumorii. Pleuropneumonectomia își găsește indicația numai la bolnavii a căror tumoare este strict localizată la pleura viscerală, dar care în schimb, invadează parenchimul pulmonar.

Indicația chirurgicală este discutabilă în tumorile pleurale difuze a căror extirpare implică rezecția largă a peretelui toracic cu repararea defectului toracic prin plase sau proteze din material plastic, rezecții parțiale de diafragm sau de pericard. Aceste intervenții au caracter numai paleativ, sînt grevate de o mortalitate ridicată.

În concepția modernă a strategiei anticanceroase Mathey) și tumorile pleurale sînt supuse asocierii terapeutice radio-chimio-chirurgicale, adaptînd fiecare dintre aceste metode particularităților anatomopatologice și evolutive ale fiecărui caz în parte.

Tumorile pleurale metastatice se întîlnesc frecvent în practica actuală, de cele mai deseori fiind descoperite sub formă de pleurezii hemoragice. Cele mai frecvente metastaze pleurale se întîlnesc în cancerul bronhopulmonar, dar și după cancerul de sîn sau cel ovarian; orice altă localizare canceroasă poate da metastaze pleurale (tiroidă, prostată, colon etc.).

Simptomatologia clinică se suprapune în mare măsură pe cea a tumorilor pleurale primitive, care se adaugă însă simptomatologiei determinate de cancerul primitiv.

Revărsate pleurale se pot întîlni în cursul limfoamelor toracice, fie prin afectare directă a pleurei, fie prin obstrucția vaselor limfatice (chilotorax).

Cu excepția metastazei pleurale unice tardive, dealtfel foarte rară, dar care poate beneficia de rezecția chirurgicală, metastazele pleurale comportă un prognostic sever, fiind expresia unei diseminări canceroase generalizate.

Tratamentul lor este întotdeauna paleativ, dar polichimioterapia citostatică pe cale generală, asociată instilării intrapleurale de citostatice după evacuarea lichidului, poate aduce ameliorări clinice semnificative, mai ales de ordin respirator. În aceste situații, prognosticul rămîne dependent în primul rînd de evoluția cancerului primitiv și a celorlalte localizări metastatice.

BIBLIOGRAFIE

1. **Barcan Fl., Popescu P., Voicu Tr.** — Aspecte radiologice în tumorile pleurale, Oncologia (Buc.), 1975, 3, 175.
2. **Baris I., Artvinli M., Sahin A., Savas T., Erkan M. L.** — Étude du mésotheliome pleural malin, de la pleurésie fibrosante chronique et des plaques pleurales liées à l'environnement en Turquie, Rev. franç. Mal. Resp., 1979, 7, 687.
3. **Bengochea A.** — Mésothéliome de la pleure, Poumon, 1953, 4, 253.

29.

PNEUMOTORAXUL SPONTAN

Definiție și istoric. Pneumotoraxul spontan se definește prin prezența unei colecții de aer în cavitatea pleurală apărută independent de orice traumatism (pneumotorax traumatic) și fără să fi fost intenționat introdus (pneumotorax artificial).

Termenul de „pneumotorax“ a fost introdus în anul 1803 de Itard în teza sa, iar simptomatologia sa clinică a fost descrisă în 1826 de Laennec care a subliniat frecvența sa relativ ridicată la bolnavii de tuberculoză pulmonară. Declinul endemiei tuberculoase nu a redus însă frecvența pneumotoraxului spontan, ceea ce a determinat reconsiderarea acestui sindrom socotit astăzi ca fiind consecința unor anomalii pleuropulmonare congenitale (pneumotorax spontan *primar* sau idiopatic) sau a unor afecțiuni acute sau cronice (pneumorax spontan secundar unor boli specifice) (3).

Incidență și epidemiologie. Datele privind frecvența provin mai ales din cazuistica spitalicească, cercetările pentru stabilirea incidenței bolii în rîndul populației fiind foarte rare. În Danemarca s-au înregistrat 6,8 cazuri la 100 000 locuitori pe an între 1959—1963, iar la Londra se estimează o incidență de 10$^0/_{0000}$/an între 1950—1974. În Islanda incidența pneumotoraxului spontan primar a crescut de la 0,1$^0/_{0000}$/an în anul 1950 la 4$^0/_{0000}$/an în 1974. În Minnesota incidența pe grupe de vîrstă standardizate a fost global pentru pneumotoraxul spontan primar de 4,2$^0/_{0000}$/an între 1950—1974 la sexul masculin de 7,4, iar la cel feminin de 1,2. Pneumotoraxul *secundar* a fost găsit în proporție de 3,8$^0/_{0000}$/an, la sexul masculin de 6,3 față de 2,0 la cel feminin (7). Pe 3 500 autopsii randomizante frecvența a fost consemnată la 2,2$^0/_0$ cazuri din lot, dar numai la 52$^0/_0$ dintre acestea fusese stabilit diagnosticul clinic (6). Incidența crește între 1960—1970 în Europa, ca și în Japonia (9). În ultimii 10 ani frecvența a crescut de 3 ori în unele zone din țara noastră (4). Pneumotoraxul primar este mai frecvent la tineri cu incidență maximă între 20—25 de ani, iar cel secundar la vîrstnici. Deși pare de peste 2 ori mai frecvent decît cel secundar, ajustînd populația pe grupe de vîrstă, diferența dispare atît în ceea ce privește incidența globală, cît și pentru fiecare sex în parte (7). Predominanța la sexul masculin este de 6,2 : 1

pentru pneumotoraxul primar și de 3,2 : 1 pentru cel secundar (7). După cazuistica de spital, raportul incidenței pe sexe este în țara noastră de 3,4 : 1 (4, 8). Între 1978—1980 la bolnavii din serviciul nostru raportul a fost de 6 : 1, cu limite de vîrstă între 22—68 de ani. *Pneumotoraxul idiopatic* apare mai frecvent la subiecți tineri astenici.

Etiologie și patogenie. Principala cauză a pneumotoraxului spontan primar este ruptura unei vezicule situate sub pleura viscerală. Vezicula *(bleb)* descrisă de Miller, se formează între lamina elastică internă și externă a pleurei viscerale (9). În timp ce vezicula este subpleurală, bula de emfizem este înconjurată de parenchimul pulmonar. Cauza care determină ruptura veziculei nu este definitiv elucidată. Se sugerează o eventuală anomalie congenitală sau obstrucție intrainfecțioasă a bronhiilor periferice, determinînd un mecanism de supapă, distensie distală și ruptură consecutivă a peretelui (11).

La microscopie electronică peretele extern al veziculelor este fin și conține un număr redus de celule mezoteliale și fibre de colagen prezentînd pori cu un diametru de 10—20 μm și fisuri de cîțiva μm, ceea ce sugerează posibilitatea ca aerul să pătrundă în cavitatea pleurală la un anumit nivel de presiune intrapulmonară și fără o ruptură a pereților veziculelor, rolul principal în patogenia pneumotoraxului spontan putînd reveni tocmai absenței celulelor mezoteliale (9). Variații importante survin în presiunea intratoracică în timpul zborului la altitudine cînd se ajunge la presiuni subatmosferice și invers la trecerea rapidă de la o depresiune la presiunea atmosferică sau la presiuni și mai mari la muncitorii care lucrează subacuatic (3), putînd apărea un pneumotorax spontan.

Se emite și ipoteza unor relații între eventualul *locus* (dacă există) al pneumotoraxului spontan familial și factorii HLA (avînd *loci* în cromozomul 6) și Pi (cu *locus* în cromozomul 2 sau 12). Dacă afecțiunea este dependentă de acești 2 factori, controlul genetic se realizează prin cromozomi diferiți, explicîndu-se astfel transmiterea genetică de la părinți diferiți (10).

Pneumotoraxul spontan *secundar* survine pe fondul unor afecțiuni preexistente și se asociază în prezent cel mai frecvent cu emfizemul pulmonar, astmul bronșic, bronșita acută sau cronică, tuberculoza pulmonară, abcesul pulmonar (perforat în cavitatea pleurală), pneumoconioza, sarcoidoza în stadiul III, pneumoniile bacteriene, cancerul bronșic, sindromul Marfan, fibroză chistică (mucoviscidoză). Alteori cauza este un traumatism toracic cu fracturi costale.

În bronhopneumopatia cronică obstructivă pereții alveolari suferă un proces de distrucție progresivă care favorizează ruptura veziculelor la un efort de tuse. În procesele infecțioase, inclusiv tuberculoza, progresiunea procesului spre pleură explică apariția pneumotoraxului. Sugarii cu membrane alveolare hialine sînt predispuși la ruptură alveolară, riscul sporind în condiții de ventilație mecanică. În cancerul pulmonar, mecanismul poate fi direct (efracție pleurală prin tumori de obicei necrozate) sau indirect prin ruptura unei zone de distensie a parenchimului. Sechelele de tuberculoză, emfizemul pulmonar, ca și iradierea pot constitui factori favorizanți (1).

O patogenie particulară este incriminată în pneumotoraxul spontan la femei denumit și pneumotorax catamenial (Maurer, 1958), ale cărui caracteristici sînt faptul că apare constant la dreapta, coincide cu perioada de ciclu, survine la al patrulea deceniu al vieții, nu se produce în timpul gestației, iar recidivele pot fi prevenite prin tratament contraceptiv și s-ar datora unei endometrioze a organelor toracice. Țesutul subpleural se tumefiază neobișnuit în perioada de ciclu ceea ce ar produce o obstrucție bronhiolară cu hiperdistensie localizată și efracție pleurală consecutivă. În perioada menstruală endometrioza pelviană favorizează permeabilitatea tubară permițînd pătrunderea aerului mai întîi în cavitatea pelviană și apoi în torace printr-o posibilă defecțiune diafragmatică favorizată de endometrioză (5, 13).

Cauzele iatrogene posibile ale pneumotoraxului includ ventilația sub presiune intermitent pozitivă, biopsia transbronșică prin bronhofibroscopie, puncția venei subclaviculare, biopsia pleurală sau pulmonară și tentativele de reanimare, dar pneumotoraxul este mai curînd traumatic decît spontan, chiar dacă nu este consecutiv introducerii unui ac pentru explorare pleurală sau pulmonară bioptică. Dealtfel orice agravare survenind la un bolnav sub ventilație asistată impune suspiciunea apariției unui pneumotorax.

Tablou clinic. Pneumotoraxul apare adesea, ca urmare a unui efort fizic, printr-un debut brusc cu junghi toracic unilateral violent uneori, accentuat de tuse și cu dispnee intensă, amplificată de efort. Bolnavul este neliniștit, palid, tahicardic, cu transpirații abundente. Intensitatea simptomelor care diminuă de obicei în orele următoare, depinde de cantitatea de aer din cavitatea pleurală, repercusiunile asupra organelor mediastinale, persistența și aspectul comunicării pleurale care a permis pătrunderea aerului în plămîni și mai ales de faptul dacă pneumotoraxul a survenit pe un plămîn anterior sănătos sau nu. La tineri cu plămînul controlateral sănătos simptomele se reduc la durerea toracică acută și dispnee; dacă plămînul controlateral este lezat, se poate instala o insuficiență respiratorie. Simptomatologia este minimă și chiar poate trece neobservată dacă punga pleurală este mică. La examenul fizic, hemitoracele este destins, imobil, cu spațiile intercostale lărgite, iar stetacustic se constată hipersonoritate pînă la timpanism, dispariția vibrațiilor vocale și a murmurului vezicular bronhofonie scăzută. Examenul radiologic evidențiază o hipertransparență hemitoracică ce se interpune între peretele toracic și plămîn care apare opacifiat, colabat spre mediastin. Se poate urmări conturul plămînului în totalitate sau parțial dacă este aderent. Mediastinul poate fi deplasat controlateral. Dacă punga pleurală este mică, numai examenul radiologic în expir forțat poate evidenția conturul plămînului. În decubit dorsal se decelează pungile mici localizate antero-inferior. Expectorarea de albastru de metilen 1% introdusă în pleură atestă prezența unei comunicări bronhopleurale.

Forme clinice. Pneumotoraxul este *complet* (total) cînd aerul pătrunde în toată cavitatea pleurală, plămînul fiind colabat pe mediastin sau *parțial* (localizat) cînd cavitatea pleurală este mai mare sau mai mică, în funcție de prezența unor aderențe mai largi sau mai limitate (fig. 29.1—3).

În funcție de posibilitățile de comunicare a cavității pleurale cu arborele bronșic, pneumotoraxul poate fi: a) *închis* sau simplu (fără comu-

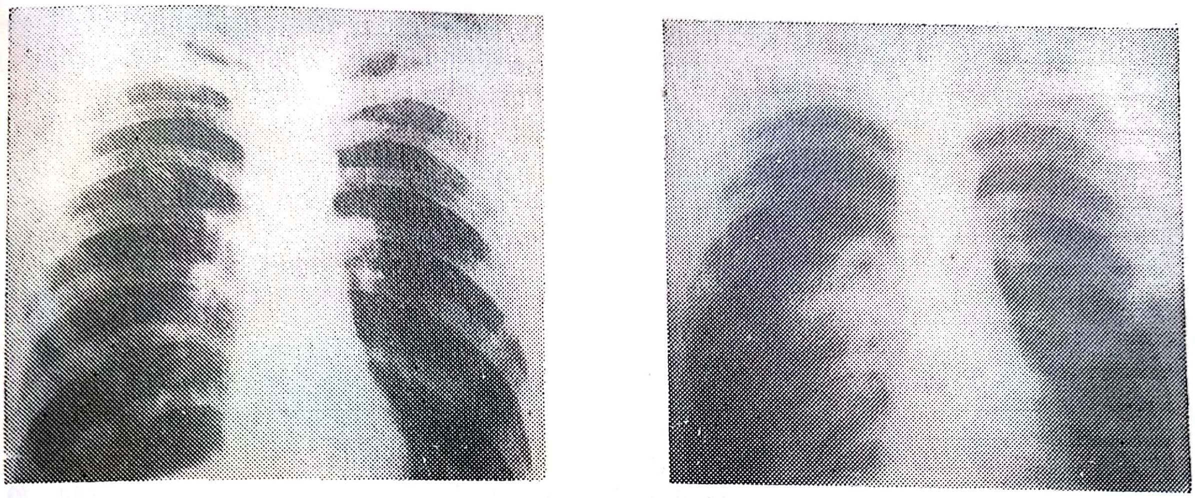


Fig. 29.1. — M.V., ♂ în vîrstă de 33 ani. Pneumotorax total drept primar (idiopatic). Stînga: inițial. Dreapta: reexpansiune totală după 17 zile prin aspirație simplă.

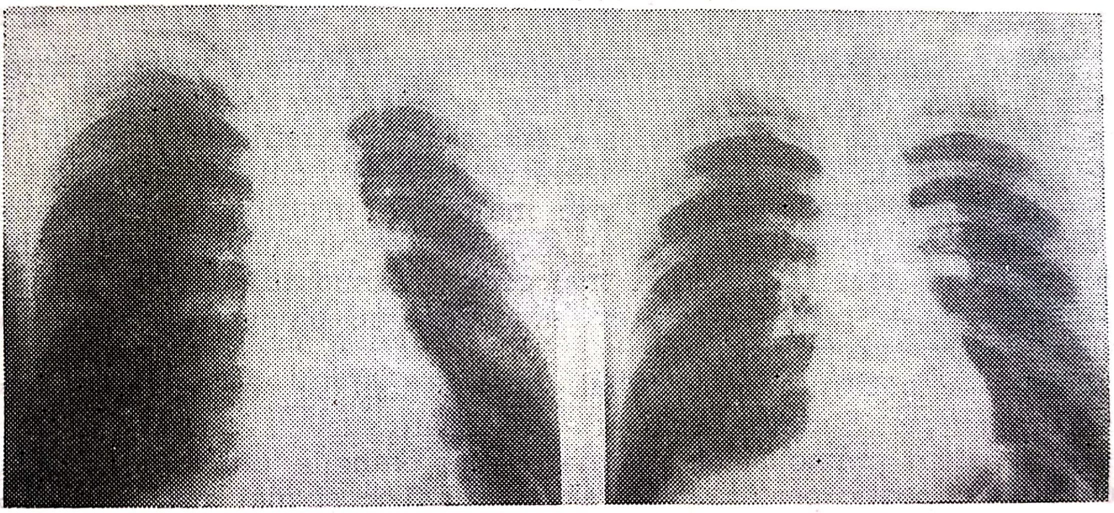


Fig. 29.2. — V.I., ♂, în vîrstă de 33 de ani. Pneumotorax drept hipertensiv fără comunicare bronhopulmonară. Stînga: inițial. Dreapta: reexpansiune totală după 15 zile prin aspirație simplă.

nicare între cavitatea pleurală și arborele respirator); b) *deschis,* cînd aerul pătrunde și iese din cavitatea pleurală, presiunile pleurale menținîndu-se în jurul lui 0, chiar dacă se extrage aer; c) *cu supapă* (sufocant sau hipertensiv), cînd aerul pătrunde în cavitatea pleurală în inspir, dar supapa îl împiedică să iasă în expir, mărind compresia asupra mediastinului (3).

În raport cu gravitatea se descriu următoarele forme clinice:

— *pneumotoraxul benign* este asimptomatic sau cu simptomatologie redusă și rapid regresivă (cel mai frecvent);

— *pneumotoraxul sufocant* (hipertensiv). Se datorează mecanismului de supapă și poate prezenta fenomene de insuficiență respiratorie acută. Compresia asupra mediastinului împiedică întoarcerea venoasă și reduce debitul cardiac. Dispneea, tirajul, paloarea, transpirațiile, cianoza și hipotensiunea se accentuează determinînd simptome neurologice.

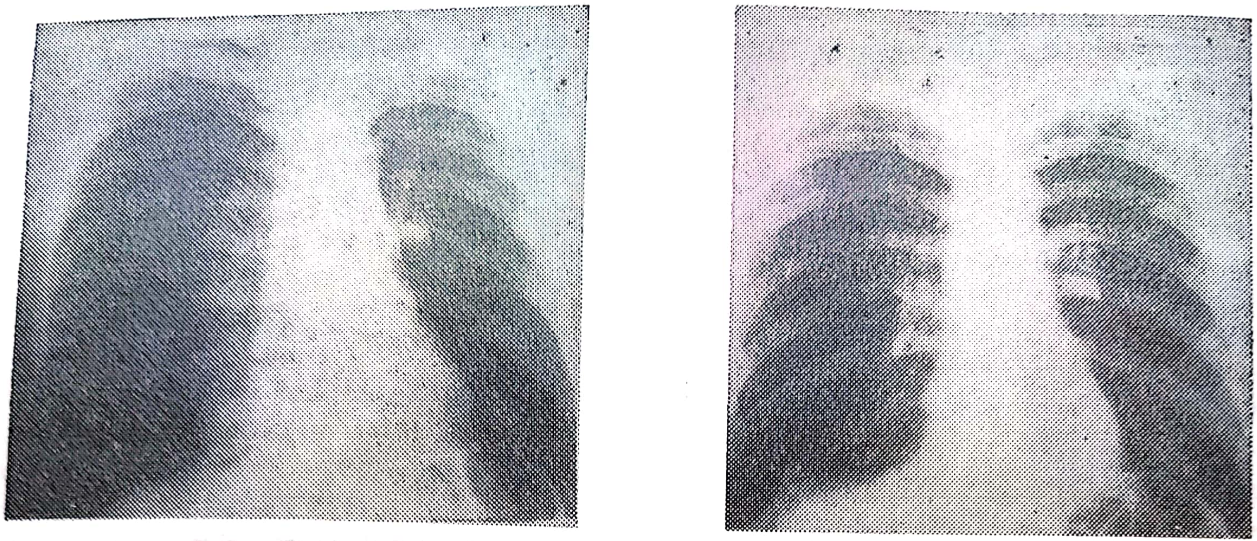


Fig. 29.3. — P.C., ♀, în vîrstă de 25 de ani. Pneumotorax drept hipertensiv fără comunicare bronhopulmonară. Stînga: inițial. Dreapta: reexpansiune totală după 11 zile prin aspirație simplă.

Hemotoraxul. Ruptura unor aderențe pleurale intens vascularizate cu ramuri din circulația sistemică produce o sîngerare în pleură cu simptome de hemoragie internă (paloare, hipotensiune, tahicardie) cu intensitate proporțională abundenței sîngerării și nivel lichidian radiologic.

— *Pneumotoraxul bilateral,* risc major de insuficiență respiratorie. În condițiile preexistenței unor afecțiuni respiratorii cronice, tabloul clinic este mai sever și evoluția mai gravă. Exsudatul pleural serocitrin sau hemoragic se poate infecta evoluînd spre un piopneumotorax, eventualitate astăzi excepțională.

Diagnostic pozitiv și diferențial. Diagnosticul se confirmă prin examenul radiologic. Simptomatologia acută poate sugera eventualitatea unei pleurezii, edem pulmonar acut, infarct sau embolie pulmonară și chiar a unui ulcer peptic perforat, dar examenul fizic și mai ales cel radiologic exclud rapid asemenea diagnostice. Deși pleuroscopia exploratoare permite observarea directă a veziculelor, nu aduce un aport suplimentar în rezolvarea cazului, încît nu este justificată ca investigație sistematică.

Diagnosticul diferențial al imaginii radiologice va elimina emfizemul bulos gigant, chistul aerian congenital cu hipertransparență înconjurată de parenchim, o cavernă tuberculoasă, mai ales cînd are pereții subțiri (simptomatologia redusă, antecedentele unui tratament specific și unghiul obtuz la peretele imaginii față de unghiul ascuțit din pneumotorax ajută la diagnostic). Prezența intratoracică a organelor digestive (stomacul și colonul) prin hernie diafragmatică se elimină prin examen baritat (3).

Evoluție. Complicații. Prognostic. Plămînul revine spontan la perete în cîteva zile în pneumotoraxul minim; în pungile mari, reexpansionarea activă a parenchimului evită cronicizarea și îngroșarea pleurelor, eventuala reacție lichidiană și afectarea restrictivă a funcției respiratorii. După reexpansionare riscul unei recidive rămîne imprevizibil, pneumotoraxul putîndu-se repeta la intervale variabile, datorită persistenței veziculelor pleurale periferice la o treime din cazuri în decurs de 5 ani (12). Rata recidivelor este mare, pînă la 60%.

Prognosticul este favorabil în pneumotoraxul idiopatic necomplicat existînd doar riscul de recidive. În formele grave sau care apar pe fondul unei insuficiențe respiratorii cronice, evoluția este condiționată de promptitudinea aplicării unui tratament corect.

Pneumotoraxul care se prelungește peste 3 luni devine cronic. Cronicitatea se datorează fie îngroșării pleurei viscerale prin exsudat, fie persistenței unei fistule bronhopleurale care nu se închide deoarece: aderențele tracționează plămînul colabat, aerul circulă printr-o bulă chistică congenitală sau trece prin zone pleurale largi în emfizemul generalizat (3).

Tratament. În pneumotoraxul minim (sub 20% plămîn colabat) aerul se resoarbe spontan și plămînul revine la perete în cîteva săptămîni, adesea în cîteva zile, prin simplul repaus la pat. În majoritatea cazurilor însă colapsul este mare depășind 50% din plămîn. Se estimează că în pneumotoraxul închis se expansionează numai 1,25% pe zi din volumul radiografic al plămînului, încît dacă 50% din plămîn este colabat sînt necesare 40 de zile pentru revenirea plămînului la perete (3). Dacă colapsul afectează peste 20% din plămîn și bolnavul este dispneic sau aplămînul nu se reexpansionează în 2—3 zile, se va practica o exsuflație cu un ac de tip Kuss introdus în al 2-lea sau al 3-lea spațiu intercostal, la minimum 4 cm distanță de marginea sternului și un aparat de pneumotorax artificial. Presiunile pleurale diminuă pe măsură ce se extrage aerul. Aspirarea nu se efectuează rapid și cu presiune negativă mare (peste —2,94 kPa=30 cm H_2O) pentru a evita constituirea unui edem pulmonar unilateral, mai ales cînd exsuflația se practică la un pneumotorax mai vechi. Ipotezele care explică mecanismul acestui edem sînt: a) celulele endoteliale suferă o anoxie în perioada de colaps, încît la restabilirea perfuziei pulmonare prin reexpansiune crește permeabilitatea capilară, aspirația puternică mărind debitul sanguin pulmonar și forțînd transsudatul; b) scăderea secreției de surfactant în plămînul cronic colabat se opune reexpansiunii și presiunile mari de aspirație pot leza capilarele; c) o obstrucție bronșică temporară prin mucus determină o diferență mare între presiunea din capilare și cea de aspirație (2).

Aspirarea atentă cu acul va evita în același timp o nouă lezare a pleurei viscerale în momentul reexpansiunii. Se administrează concomitent antitusive.

Dacă nu se obține reexpansiunea după 2—3 exsuflații, se introduce sub anestezie locală prin spațiul intercostal în cavitatea pleurală un cateter fin cu un diametru de 2—3 mm, al cărui capăt periferic se introduce într-un borcan cu apă așezat mai jos pentru a se realiza o aspirație continuă cu o presiune de —1,47 —1,96 kPa (—15—20 cm H_2O), timp de cîteva zile. Dacă se obstruează, cateterul este înlocuit și se extrage după 24 de ore după reexpansiunea totală a plămînului. În caz de comunicare bronhopleurală, sau de deshiscență mare într-o bulă de emfizem, aspirarea este ineficientă și se recurge la toracotomie pentru tratament local. În pneumotoraxul hipertensiv se introduce de urgență cateterul sau în lipsă, provizoriu, un ac gros cuplat cu un tub prelungit instalat într-un borcan cu apă. Acul se înlocuiește cu cateterul pentru aspirație pînă la revenirea totală a plămînului la perete. De obicei, este suficientă o aspirare de —5 cm H_2O, iar în caz contrar aspirarea se poate creşte pînă la —50 cm H_2O. Reexpansionarea plămînului se obţine cu cît drenajul aspirator este instalat mai curînd.

Pneumotoraxul recidivant se poate trata prin introducerea în cavitatea pleurală a unor substanţe iritante (talc, ulei camforat) în scopul simfizării foiţelor pleurale. Este însă preferabilă pleurectomia cu capitonajul veziculelor (3, 4, 8, 12).

Cateterul poate leza ganglionii simpatici şi produce un sindrom Claude Bernard-Horner persistent, cum a fost recent semnalat la un sugar în literatură.

Tratamentul complicaţiilor. Hemoragia pleurală se tratează prin drenaj aspirativ şi hemotransfuzii. În infecţii se drenează chirurgical şi se aspiră plămînul la perete, simultan cu aplicarea unei chimioantibioterapii adaptate sensibilităţii germenilor.

Oxigenoterapia este necesară în cazurile cu insuficienţă respiratorie, dar în cantităţi de 1—1,5 l/min, la bronhopneumopaţii cronici.

Recuperare. De obicei recuperarea funcţională este integrală. Metabolismul oxidativ al plămînului revine rapid la valori normale după reexpansiune.

Recuperarea la stadiul anterior pneumotoraxului se realizează şi în cazurile cu afecţiuni pulmonare preexistente, dacă plămînul revine la perete, dar în pneumotoraxul complicat sau coexistînd cu o infecţie pulmonară, deficitul funcţional restrictiv poate fi uneori important, determinînd pe termen lung o insuficienţă respiratorie cronică.

BIBLIOGRAFIE

1. **Ayres J. G. şi colab.** — Pneumothorax associated with primary bronnchial carcinoma, Brit. J. Dis. Chest., 1980, **74**, 180—182.
2. **Brennan N. J., Fitzgerald M. X.** — Anatomically localised Re-expansion Pulmonary Oedema following Pneumothorax drainage, Respiration, 1979, **38**, 233—237.
3. **Crofton J., Douglas A.** — Respiratory diseases, ed. a II-a, Oxford, 1975.
4. **Kirileanu T.** — Conduita de tratament în pneumotoraxul spontan, Pneumoftiziologia, 1978, 2, 99—104.
5. **Legrand M., Chemoulini E.** — Le pneumothorax spontané chez la femme, Sem. Hôp. Paris, 1976, 43, 2 471—2 476.
6. **Ludwig J. şi colab.** — Pneumothorax in a Large Autopsy Population, Amer. Soc. clin. Path., 1978, 70, 24—26.
7. **Melton L. J. şi colab.** — Incidence of Spontaneous Pneumothorax in Olmsted County. Minnesota, 1950—1974, Amer. rev. resp. Dis., 1979, **120**, 1 379—1 382.
8. **Mircea N. şi colab.** — Terapia pneumotoraxului spontan, Pneumoftiziologia, 1977, 4, 231—234.
9. **Ohata M., Suzuki H.** — Pathogenesis of spontaneous Pneumothorax, With special reference of the ultrastructure of emphysematous bullae, Chest, 1980, **77**, 771—776.
10. **Sharpe K. I. şi colab.** — Familial spontaneous pneumothorax and HLA Antigens, Chest, 1980, **78**, 264—268.
11. **Tueller E. E. şi colab.** — Idiopathic spontaneous pneumothorax, Chest, 1977, **71**, 419—421.
12. **Watt A. G.** — Spontaneous Pneumothorax. A review of 210 consecutive admissions to Royal Perth Hospital, Med. J. Aust., 1978, 1, 186—188.
13. **Yamazaki Sh. şi colab.** — Catamenial pneumothorax with endometriosis of the diaphragm, Chest, 1980, **77**, 107—109.

30.

TUMORILE MEDIASTINALE BENIGNE ȘI MALIGNE

Mediastinul reprezintă o regiune bogată în procese patologice datorită pe de o parte situației topografice, poziției de răscruce a unor organe cu care este în contact intim, pe de altă parte faptului că, în timpul dezvoltării embrionare a individului, servește drept culoar prin care trec diverse sisteme și celule ce pot lăsa elemente, care în timp pot da naștere unor tumori.

Datorită faptului că mediastinul este o regiune închisă, fără posibilități de comunicare cu exteriorul, investigația sa clinică și de laborator este mult mai dificilă și de multe ori diagnosticul necesită o toracotomie exploratoare în scopul prelevării de țesuturi pentru a fi studiate histologic.

În patologia mediastinală un loc prioritar îl ocupă tumorile cu punct de plecare din formațiunile anatomice mediastinale, care reprezintă 25—30% din totalul tumorilor intratoracice. Dintre ele, 5—6% sînt tumori maligne, iar restul (94—95%) benigne, invers decît în cazul tumorilor bronhopulmonare.

Localizarea pe *magistrala* formațiunilor anatomice vitale (vase mari, trahee, esofag etc.) ale organismului conferă tumorilor mediastinale particularități și nuanțe de gravitate deosebită de a celor pulmonare.

Înainte de a se trece la o analiză a diverselor forme de tumori mediastinale se impune o privire generală asupra morfopatologiei lor, ca și asupra rolului investigației radiologice într-o oarecare măsură prioritară în diagnosticul acestor tumori.

Morfopatologie*. Tumorile mediastinale, indiferent de natura lor benignă sau malignă, primară sau secundară, sau de structura lor histocitologică îmbracă forme anatomoclinice relativ simple, omogene și ocupă teritorii mediastinale corelate inițial, cu sediul componentei mediastinale din care derivă proliferarea tumorală. În ordinea frecvenței, componentele mediastinale generatoare de proliferări tumorale sînt: limfoganglionii, ganglionii nervoși simpatici și spinali, timusul, elementele mezenchimale ale pleurei mediastinale și atmosferei organelor din mediastin, pericardul, diafragma, sternul; mai rar au expresie anatomică mediastinală unele proliferări neoplazice bronşice sau esofagiene. Metastazele intramediastinale interesează fie limfoganglionii, fie ariile mediastinale din jurul canalului toracic, limfaticelor, pericardului, pleurei. O componentă mediastinală practic absentă la adult, dar uneori existentă în prima copilărie, resturile embrionare, pot genera, de asemenea, tumori mediastinale disembrioplazice.

---

* Dr. Alex. Eskenasy

În funcţie de componenta mediastinală de origine (sau interesată secundar în procesul neoplazic), formaţiunea tumorală poate ocupa intramediastinal *sedii preferenţiale*, cel puţin într-o primă fază evolutivă; astfel tumorile timice sînt, de obicei, localizate anterosuperior, cele limfoganglionare în etajul mijlociu între bifurcaţia traheei, pericard şi emergenţa vaselor mari, tumorile neurogene ocupă de preferinţă ariile posterolaterale ale mediastinului, cele disembrioplazice mediastinul superior etc. Guşile tiroidiene plonjante pot ocupa şi ele spaţii în mediastinul superior. Aceste localizări pot domina întreaga evoluţie a tumorilor sau, într-o anumită fază de expansiune, ele pot invada şi zonele învecinate celor iniţiale.

Forma anatomică a tumorilor mediastinale este, în general destul de monomorfă. De cele mai multe ori tumorile sînt unice, de mărimi variind între 2 şi 15 cm diametru şi chiar mai mari, de formă rotundă, ovoidă sau alungită; uneori, ele au o formă boselată cu margini festonate, rotunjite, reflectînd, de cele mai multe ori, conglomerarea mai multor tumori mici limfoganglionare într-o masă tumorală unică. În spaţiul mediastinal în care se dezvoltă, aceste formaţiuni apar mai mult sau mai puţin bine delimitate, uneori sînt evident incapsulate sau, dimpotrivă, rău delimitate, infiltrînd ţesuturile sau organele învecinate. Tumorile sînt de obicei solide, de consistenţă variată uneori cu centrul necrozat (mai ales cele mari); tumorile chistice, cu conţinut variat sînt de obicei disembrioplazice. Pe secţiune, tumorile apar albe, cenuşii, slăninoase, adesea cu mici hemoragii sau infiltrate sanguine sau pigmentate antracotic.

Mai rar, tumorile mediastinale sînt multiple, ca în cazul metastazelor, al limfoamelor înainte de confluenţa limfoganglionilor invadaţi (fază rareori surprinsă) sau al unor tumori neurogene (neurinoame sau neurofibroame ale lanţului simpatic).

În cursul dezvoltării lor, aceste formaţiuni comprimă sau deplasează organele învecinate, obstruează bronhiile, traheea, esofagul, vasele mari, includ nervii, infiltrează pericardul, pereţii bronşici, traheali şi esofagieni, pătrund în ţesutul pulmonar direct sau peribronşic. Propagarea interesează totdeauna elementele mezenchimale care umplu spaţiul dintre componentele mediastinului.

Diagnosticul de certitudine al tumorilor mediastinale se face pe cale bioptică, prin mediastinoscopie, transbronşic sau prin toracotomie exploratoare, pe piesa tumorală extirpată sau la necropsie (cînd se surprind de obicei, fazele tardive ale evoluţiei neoplaziei).

Clasificarea tumorilor mediastinale se face, de obicei, histogenetic, în funcţie de ţesutul, organul sau componenta de origine şi numai prin examen histopatologic. Din punct de vedere anatomoclinic, se poate distinge un grup mare de tumori net maligne, dominat de limfoame şi un grup cu evoluţie benignă, dar cu structuri histopatologice foarte variate, exprimînd proliferări neoplazice adevărate (uneori faze premaligne), hiperplazii sau displazii. Există și formațiuni anatomo-clinic tumorale, dar de natură inflamatorie care nu intră în acest cadru decît ca probleme de diagnostic diferențial (granuloame nespecifice sau tuberculoase, sarcoidoză, silicoză etc.).

Histopatologia tumorilor mediastinale este variată în funcție de originea proliferării și de caracterul acesteia; examenul histopatologic relevă de obicei și gradul de invazie al procesului, interesarea capsulelor organelor etc.

Examenul radiologic al tumorilor pulmonare. Dacă investigația anatomopatologică recunoaște o gamă de tumori și permite o selecționare pe bază de caractere structurale, de caractere maligne sau benigne, de aspecte etiologice și patogenice, investigația radiologică este mult mai săracă în posibilități, ținînd seama de penuria de semne care poate diferenția aspectele morfologice ale tumorilor mediastinale.

Examenul radiologic are însă un rol important, uneori primordial, în depistarea tumorilor mediastinale, avînd în vedere că majoritatea lor sînt o perioadă de timp mute clinic, iar cînd încep să se manifeste clinic, ele există de vreme îndelungată. În cele mai multe cazuri cînd există totuși o simptomatologie clinică, aceasta este de împrumut.

Investigația radiologică oferă de asemenea date importante cu privire la caracterele benigne sau maligne ale tumorii depistate.

Semnele radiologice care diferențiază tumorile benigne de cele maligne sînt:

— Dinamica în timp a imaginii radiologice. Pe cînd tumorile benigne cresc într-un ritm foarte lent, cîteodată doar cu cîțiva milimetri într-un an, tumorile maligne posedă o dinamică vie, unele crescînd cu peste 1 cm în diametru într-o lună. Trebuie să se țină seama însă de situațiile speciale cînd formațiuni tumorale benigne chistice pot crește într-un ritm foarte rapid (se pot dubla sau chiar tripla) în timp foarte scurt (zile sau săptămîni) după hemoragii intrachistice. În general, aceste hemoragii sînt însoțite de dureri accentuate retrosternal sau paravertebral.

— Forma tumorii poate sugera un caracter de benignitate pentru tumorile rotunde sau ovalare, cu contur regulat, și un caracter de malignitate pentru tumorile polilobate, boselate, sau neregulate.

— Tumorile benigne nu infiltrează organele vecine (vase, trahee, bronhii, esofag etc.); ele le împing, fără să le determine tulburări funcționale. Tumorile maligne însă, se caracterizează prin procese de infiltrație care de cele mai multe ori realizează modificări morfologice sau funcționale. Oasele situate în vecinătatea tumorilor maligne pot suferi prin invadare procese de osteoliză, așa cum se constată în sarcoamele mediastinale cu liză a sternului sau a arcurilor costale ori în tumorile nervoase maligne cu liză a corpurilor vertebrale.

Dar și tumorile benigne sau anevrismele aortei pot realiza atrofii prin presiune a oaselor din vecinătate, total asemănătoare cu osteolizele prin infiltrație invazivă malignă, așa cum pot fi întîlnite modificări ale corpurilor vertebrale și creșteri ale diametrului găurilor de conjugare, cînd tumoarea nervoasă este *în clepsidră*, o parte a tumorii fiind în torace, iar o alta în canalul medular. Diferențierea acestor aspecte necesită o analiză atentă, la baza căreia stă în primul rînd viteza de creștere a tumorii.

— Tumorile maligne pot infiltra traheea și bronhiile mari, producînd stenoze cu tulburări secundare consecutive, stenoze care pot fi depistate și radiologic, cu ajutorul tomografiei în plan bronșic. Uneori asemenea stenoze pot fi foarte strînse, producînd procese de hiperinflație sau atelectazii a teritoriului pulmonar ventilat de bronhia respectivă. În unele cazuri, prin necroza tumorii care a infiltrat traheea sau bronhia, putîndu-se instala procese de mediastinită sau un pneumomediastin.

— Tumorile maligne pot infiltra și esofagul, producînd stenoze care se manifestă clinic prin disfagii; și în acest caz procesele necrotice dau naștere, ca și în cazul tumorilor traheobronșice ulcerate, la mediastinite sau/și un pneumomediastin.

— De cele mai multe ori tumorile maligne mediastinale infiltrează țesutul pulmonar din vecinătate, realizînd aspecte care fac imposibilă aprecierea (radiologică) a structurii de origine (plămîn sau mediastin).

— Calcificările în masa tumorală sînt de cele mai multe ori un semn de benignitate. Așa este cazul condroamelor în care calcificările sînt caracteristice, adenopatiile tuberculoase, sarcoidotice, silicotice etc. Uneori și tumorile maligne prezintă calcificări, așa cum se întîmplă în limfogranulomatoza malignă, după iradiere sau chimioterapie.

Diversele tumori mediastinale realizează imagini radiologice foarte asemănătoare, fapt ce face ca diferențierea lor să fie dificilă sau chiar imposibilă. De cele mai multe ori aspectul radiologic permite doar depistarea unei tumori, fără să se poată afirma natura ei. Totuși, în unele cazuri, există semne radiologice care pot permite, cu multă probabilitate, să se stabilească substratul lor morfologic. De asemenea coroborarea datelor clinice și de laborator poate conduce la un diagnostic de mare probabilitate, la acesta contribuind și urmărirea dinamicii aspectului radiologic în timp, sub tratament.

Majoritatea tumorilor mediastinale sînt ovalare sau rotunde, uneori policiclice cu contur net, de intensitatea opacității mediastinului, omogene, vizibile uni- sau bilateral în poziție frontală, în unul din compartimentele și etajele mediastinale de profil.

Tumorile chistice se diferențiază de tumorile pline prin două caractere distincte: intensitatea opacității chisturilor este mai mică, iar în masa lor pot apărea formațiuni calcare care le modifică structura: elemente osoase sau dinți, în chisturile dermoide, pulberi calcare care se situează în menisc la polul lor inferior, în chisturile bronhogenetice.

Și tumorile solide pot prezenta structuri neomogene, mai ales limfoamele care, datorită calcificărilor, prezintă un aspect ușor de recunoscut: mase calcare neregulate sau *în coaje de ou.*

30.1. TUMORILE MEDIASTINALE BENIGNE

Cînd vorbim de tumori benigne mediastinale, trebuie să avem în vedere că benignitatea lor este relativă, mai relativă decît în cazul tumorilor benigne bronhopulmonare. Localizarea lor într-o regiune anatomică complexă le conferă, *ipso facto,* o anumită gravitate, chiar dacă nu prezintă aspecte histologice obișnuite de tumori maligne. În afară de aceasta potențialul de malignizare a tumorilor benigne mediastinale este greu de prevăzut și nu trebuie niciodată ignorat.

Unii autori clasează în cadrul tumorilor, limfoamele benigne și unele adenopatii de sistem sau reacționale, de natură variată, cum sînt sarcoidoza, adenopatiile tuberculoase, cazeomul mediastinal, adenopatiile pseudotumorale reacționare din cursul diverselor pneumopatii (micoze, pneumoconioze etc.). Acest punct de vedere discutabil, se justifică, poate prin faptul că adenopatiile respective pot realiza aspecte radiologice asemănătoare ca cele ale limfoamelor mediastinale veritabile și ca atare, intră, în mod obișnuit, în discuția diagnosticului diferențial ale acestora. Ele nu pot fi considerate totuși, decît ca afecțiuni pseudotumorale.

TUMORILE DISEMBRIOPLAZICE

Tumorile disembrioplazice mediastinale, consecutive unor vicii de embriogeneză, reprezintă aproximativ 35% din totalul tumorilor mediastinale. Ele cuprind, după clasificările mai recente (Bariéty-Coury), două categorii mari de tumori:

a) Disembrioamele homoplastice (aproximativ 18%) constituite din elemente tisulare locale, mediastinale sau pulmonare (intratoracice) cum sînt, în ordinea frecvenței: chisturile bronhogene, chisturile celomice, disembrioamele vasculare, disembrioamele de origine digestivă etc.

b) Disembrioamele heteroplastice (aproximativ 17%) constituite din elemente tisulare și organoide aberante, din afara toracelui: chisturi dermoide, teratoame, corioepitelioame și seminoame. Acestea din urmă prezintă și forme malignizante.

Morfologic tumorile disembrioplazice ale mediastinului îmbracă tipul didermic cavitar, chistic, ca în chisturile bronhogene, în care cavitatea este umplută cu lichid, iar peretele tapetat cu epiteliu cilindric sau cubic ciliat sau în cele bronhogene, dezvoltate din vestigiile fantelor branhiale, și în care cavitatea poate fi tapetată de epiteliu stratificat cilindric sau pavimentos. Alteori, tumorile disembrioplazice îmbracă tipul tridermic, solid, cu componente ectodermice (piele cu păr, dinți, glande sudoripare și sebacee), endodermice (tubi glandulari), mesodermo-mezenchimale (mușchi, cartilaj, os), ca în teratoamele mediastinale, disembrioplazii complexe, dermoide. Transformarea malignă a acestor disembrioplazii este extrem de rară la nivel mediastinal, spre deosebire de alte localizări.

DISEMBRIOAMELE HOMOPLASTICE

Chisturile bronhogene. Între disembrioamele homoplastice cele mai frecvente sînt chisturile de origine endodermică respiratorie (traheobronșică) cunoscute și sub numele de chisturi bronhogene. Ele reprezintă aproximativ 4,5% din totalul tumorilor homoplastice și 8,5% din totalul tumorilor mediastinale. Se întîlnesc la toate vîrstele, dar mai frecvent la adult, cu repartiție egală la bărbați și femei. Primele cazuri au fost diagnosticate și extirpate de Sauerbuch în 1927.

Chisturile bronhogene iau naștere prin dezvoltarea tardivă, pe cont propriu a unui mugure celular (embrionar) aberant, plecat în cele mai multe cazuri din porțiunea toracică a traheei sau de pe traiectul bronhiilor principale. Ele conțin aproape toate elementele embrionare normale ale plămînului, dar dispuse atît de schematic și neregulat, încît realizează cel mult o *caricatură de organ* (Jaeger) care amintește arborele respirator prin structura sa histologică.

Macroscopic, chisturile bronhogene apar ca formațiuni tumorale chistice unice, (excepțional duble) sferice, alungite sau fusiforme, de volum variat (3—8 cm diametru), cu un perete gros, neted, de culoare alb-cenușiu, bine vascularizat. Punga uni- sau multiloculară, poate prezenta și *zone pline* cu aspect de hamartocondrom. Au un pedicul vascular, legat de vasele din hil (sistemul aortic), mai rar și o legătură bronșică. În interiorul chistului se află un conținut de obicei mucoid (bogat în mucină), vîscos sau gelatinos, alb gălbui, foarte rar fluid, uneori tulbure purulent (în caz de infecții). Există cazuri cînd în lichidul din chist se găsesc pulberi calcare care se mișcă liber în acesta.

Chisturile bronhogene au punctul de plecare, cel mai frecvent în trahee sau în vecinătatea bifurcației, dezvoltîndu-se cît timp sînt mici, pe loc. Ulterior prin creștere, se insinuează în mediastinul superior și mijlociu anterior sau se pot *lateraliza* în dreapta sau în stînga mediastinului, în locuri foarte diferite. Dacă nu se infectează, nu fac nici aderențe și sînt ușor enucleabile.

Tabloul clinic, de obicei *mut,* se limitează în unele cazuri la jenă toracică, ușoare semne de compresiune vasculară și nervoasă, ușoară submatitate parasternală. Tulburările de compresiune sînt mai evidente la copii.

Examenul radiologic pune în evidență o opacitate rotundă cu contur obișnuit regulat, de 4—8 cm diametru, situată paramediastinal, mai frecvent în jumătatea superioară și anterioară (fig. 30.1, a, 1 b, 1 c). Uneori sediul tumorii se modifică cu poziția bolnavului. Pneumomediastinul precizează localizarea mediastinală. Cînd chistul conține și pulberi calcare, acestea se așază, cînd pacientul a stat mult în poziție ortostatică, în polul inferior sub formă de menisc.

Evoluția chisturilor bronhogene este foarte lentă și benignă. De la un anumit volum, dau însă semne de compresiune. Infectarea și ruperea chistului sînt foarte rare. Malignizarea este excepțională. Diagnosticul exact se face destul de rar, în primul rînd pe baza aspectului radiologic: imaginea este mai opacă decît a chistului hidatic (lichidul este mai vîscos) și nu apare neomogenă, ca unele disembrioame heteroplastice; ele sînt anterioare, fapt ce le diferențiază de tumorile nervoase (din șanțul costovertebral) și nu au caracterele tumorilor maligne. Diferențierea este totuși extrem de dificilă.

Chisturile bronhogene infectate (rar) trebuie diferențiate de abcesele pulmonare, de chisturile hidatice rupte și infectate (acestea conțin membrana proligeră plutitoare). Tabloul supurativ este mai discret decît în cazul acestora din urmă și provoacă de obicei o mediastinită acută.

Tratamentul constă în extirparea (prin enucleare) chirurgicală. Chisturile infectate necesită drenaj prealabil.

Chisturile celomice sau pleuropericardice (sau seroase), identificate de Edwards în 1926, se aseamănă ca aspect cu chisturile bronhogene, dar au o origine diferită, mezenchimatoasă, în muguri sau pungi eratice provenite din cavitățile celomice primitive, din care derivă, în mod normal,

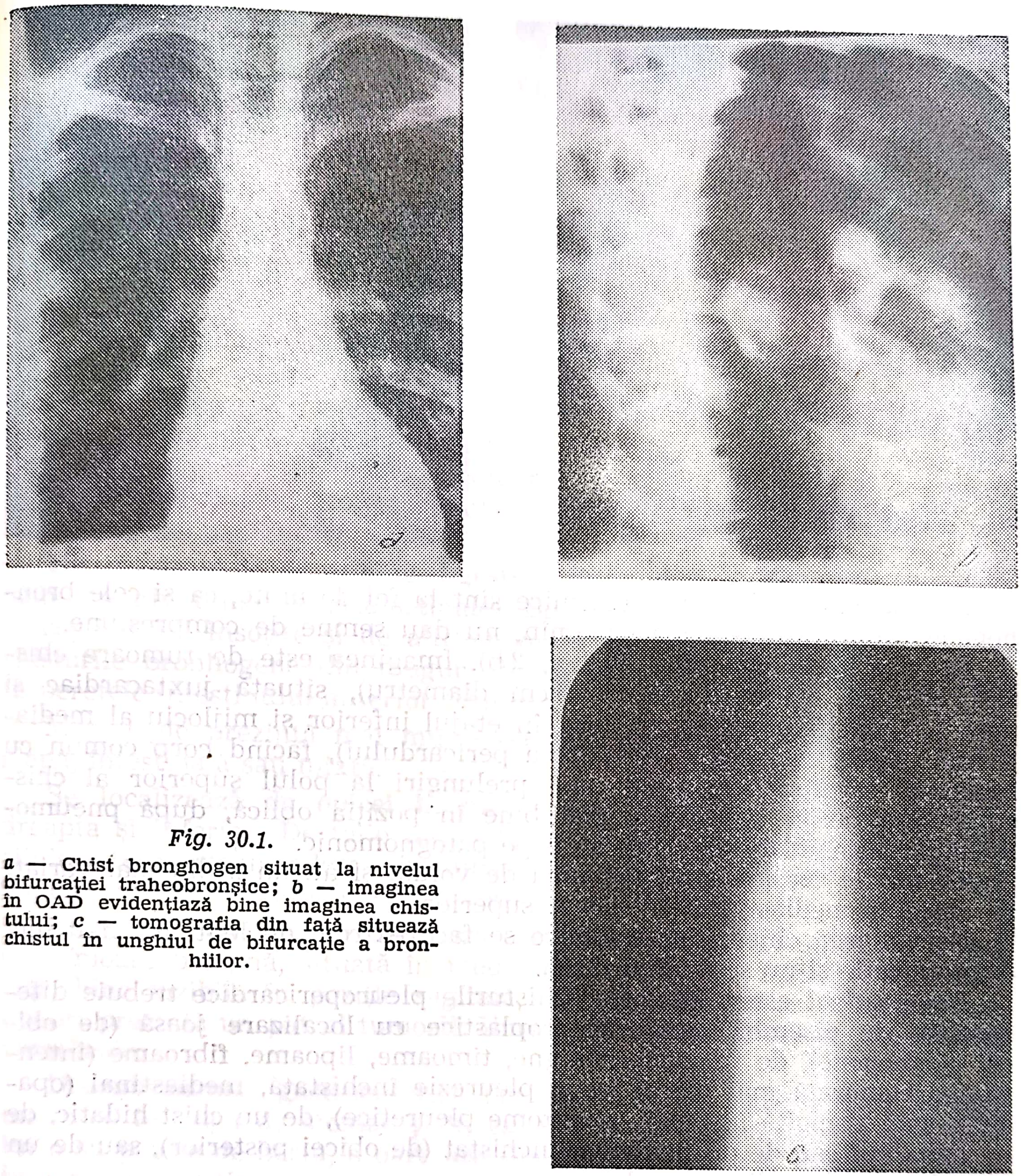


Fig. 30.1.

a — Chist bronhogen situat la nivelul bifurcației traheobronșice; *b* — imaginea în OAD evidențiază bine imaginea chistului; *c* — tomografia din față situează chistul în unghiul de bifurcație a bronhiilor.

cavitățile seroase (pericardică, pleurală etc.). Acești muguri celomici disembrioplazici se dezvoltă ulterior sub formă de chisturi izolate, în spațiul dintre pericard și plămîn sau în mediastinul anterosuperior. Frecvența lor este ceva mai mică decît a chisturilor bronhogene, aproximativ 6% din totalul tumorilor mediastinale și 30% din totalul disembrioamelor homoplastice. Nu se descoperă decît excepțional la copil, de obicei între 30 și 40 de ani.

Morfopatologie. Aspectul macroscopic este similar cu cel descris la chisturile bronhogene. Conținutul chisturilor celomice este însă fluid, incolor sau citrin, cu o compoziție chimică de transsudat, uneori exsudat cu cristale de colesterol.

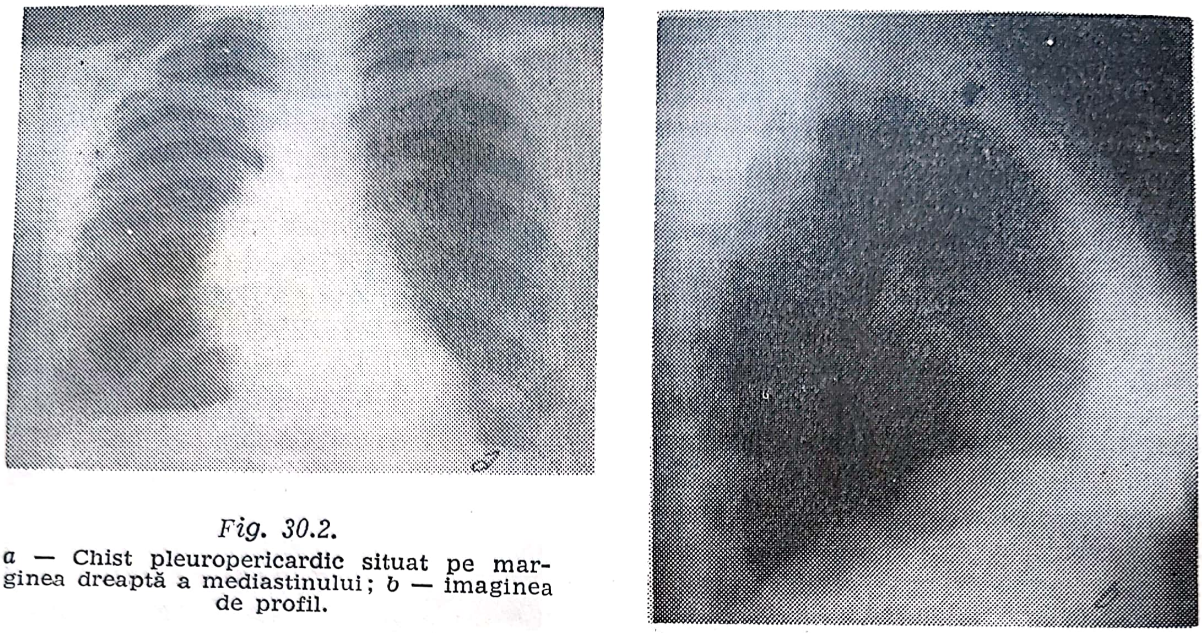


Fig. 30.2.
a — Chist pleuropericardic situat pe marginea dreaptă a mediastinului; b — imaginea de profil.

Tablou clinic. Chisturile celomice sînt la fel de mute, ca și cele bronhogene. Dezvoltîndu-se spre plămîn, nu dau semne de compresiune.

Examen radiologic (fig. 30.2 a, 2 b). Imaginea este de tumoare chistică benignă, voluminoasă (6—8 cm diametru), situată juxtacardiac și anterior, mai frecvent în dreapta, în etajul inferior și mijlociu al mediastinului (pînă la inserția cranială a pericardului), făcînd corp comun cu imaginea cardiacă. Prezența unei prelungiri la polul superior al chistului spre pericard, vizibilă mai bine în poziția oblică, după pneumomediastin constituie un semn aproape patognomonic.

Chisturile seroase sînt mai mici de volum și au un sediu mai variat, de obicei în mediastinul anterior și superior.

Dezvoltarea chisturilor celomice se face extrem de lent. Nu dau nici o complicație și nu se malignizează.

Diagnosticul este radiologic. Chisturile pleuropericardice trebuie diferențiate de disembrioamele heteroplastice cu localizare joasă (de obicei neomogene), de tumorile benigne, timoame, lipoame, fibroame (intensitatea tumorală mai mare), de o pleurezie închistată, mediastinal (opacitate mai alungită în profil, simptome pleuretice), de un chist hidatic, de un *epiplocel* sau de un hematom închistat (de obicei posterior), sau de un anevrism cardiac (lizereu calcar).

Chisturile seroase sînt mai greu de diferențiat de cele bronhogene, de tumorile rotunde și de chisturile hidatice mediastinale.

Tratamentul este, ca și în chisturile bronhogene, exclusiv chirurgical (enucleere).

Disembrioamele vasculare se întîlnesc relativ rar — 2,6% din totalul tumorilor mediastinale și 13% din disembrioamele homoplastice (Bariéty). Sînt mai frecvente la copil. Formele mai cunoscute sînt limfagioamele chistice cervicomediastinale (excepționale) și hemangioamele chistice sau angioamele cavernoase ale mediastinului.

Limfangioamele chistice (higroamele) se formează prin dezvoltarea autonomă a unor saci limfatici embrionari izolați cervicali, care, ulterior, coboară în mediastinul anterosuperior. Au o structură areolară, cavernoasă, cu cavități multiple tapisate de un epiteliu de tip mezotelial (endotelial), asemănător cu cel din chisturile celomice. Conținutul este fluid, lăptos, cu compoziție de transsudat.

Hemangioamele chistice sînt și mai rare decît limfangioamele. Au o consistență moale și structură cavernoasă, cu înveliș intern de tip endotelial, cu conținut hemoragic. Sînt localizate de predilecție în mediastinul anterosuperior.

Se cunosc forme mixte de hemolimfangiom și forme maligne (angiosarcom).

Tabloul clinic în ambele tipuri de disembrioame vasculare este necaracteristic.

Examenul radiologic standard este de cele mai multe ori neconcludent. La hemangioame cinedensigrafia depistează o diferență de intensitate între sistola și diastola vasculară. De multe ori tumoarea conține fleboliți, semn, patognomonic. Angiografia uneori este revelatoare.

Tratamentul este chirurgical.

Disembrioamele de origine digestivă sînt mai rare decît cele vasculare (sub 1% din tumorile mediastinale). Se întîlnesc mai mult la bărbați și la copii, fiind însoțite și de alte anomalii congenitale. Se dezvoltă ca și chisturile bronhogene din muguri disembrioplazici, cu punct de plecare în peretele intestinului anterior primitiv.

Morfologic prezintă mai multe aspecte: de structură gastrică, esofagiană, intestinală sau mixtă.

Se localizează de obicei în mediastinul posterior, mai frecvent în dreapta și inferior. De talie mijlocie, sînt strict juxtaesofagiene. Tabloul clinic este constituit adesea din dureri, tuse, dispnee, hemoptizii și hematemeze recidivante; alteori este discret.

Examenul radiologic evidențiază o opacitate de obicei unică, cu aspect de tumoare benignă, situată în mediastinul posterior, mai frecvent inferior, bine vizibilă în poziție sagitală, în relații intime cu esofagul care uneori prezintă un pat al tumorii. Uneori coexistă și anomalii congenitale vertebrale.

Disembrioamele gastroenterice pot prezenta un pedicul transdiafragmatic ce le leagă de stomac și în cazul cînd se administrează pacientului o suspensie de bariu, o oarecare cantitate pătrunde și în chist. Disembrioamele digestive cresc destul de rapid, pot perfora în esofag, plămîn sau mediastin și să se infecteze.

Tratamentul este chirurgical.

Alte disembrioame hemoplastice foarte rare sînt meningocelele de origine meningovertebrală (disembrioplazică). Se dezvoltă din teaca mezodermică a tubului medular primitiv, sub forma unui sac meningian, care herniază printr-o gaură de conjugare vertebrală.

Tumoarea este unică și are aspectul unui chist de mărime variată, cu conținut de lichid cefalorahidian, cu perete de structură meningiană. Localizarea este întotdeauna în șanțul costovertebral, mai frecvent în dreapta (fig. 30.3 a, b).

Nu prezintă o simptomatologie deosebită.

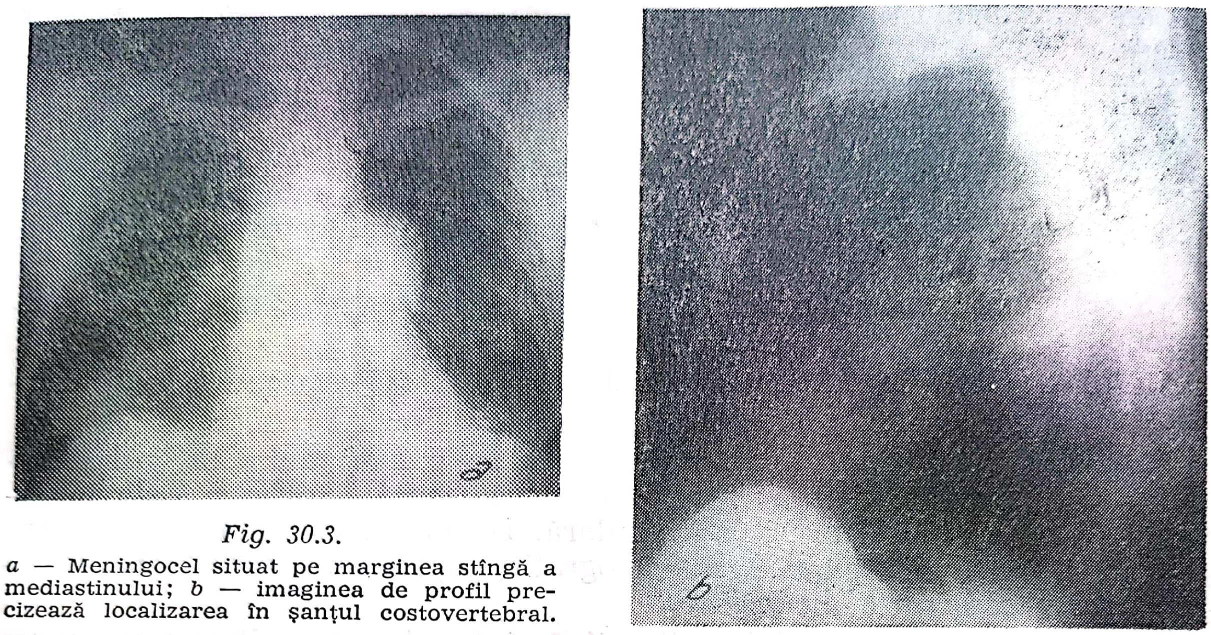


Fig. 30.3.
a — Meningocel situat pe marginea stîngă a mediastinului; *b* — imaginea de profil precizează localizarea în șanțul costovertebral.

Radiologic tumoarea apare ca o opacitate chistică benignă în șanțul costovertebral; o gură de conjugare este de obicei cu diametrul crescut; dacă se efectuează o mielografie, substanța de contrast pătrunde și în interiorul meningocelului.

Uneori sînt depistate și alte anomalii osoase.

Evoluția este benignă.

Diagnosticul se pune rar; de cele mai multe ori meningocelul este confundat cu o tumoare nervoasă sau cu un abces osifluent Pottic.

Tratamentul este chirurgical, dar nu imperios necesar.

DISEMBRIOAMELE HETEROPLASTICE

Disembrioamele heteroplastice sînt cele mai frecvente tumori din mediastinul anterior și printre cele mai frecvente (18%) tumori mediastinale, în general. Se descoperă mai mult la tineri (între 16 și 30 de ani), în aceeași proporție la bărbați, ca și la femei. Formele benigne sînt mai frecvente la femei; cele maligne, la bărbați.

Dintre multiplele teorii invocate pentru a explica patogenia și localizarea mediastinală anterioară a disembrioamelor heteroplastice, mai plauzibile sînt cele care le atribuie o origine timică sau o origine monoblastică, dintr-o celulă embrionară plurivalentă, ectopică. Intervenția unor factori hormonali ar explica dezvoltarea disembrioamelor heteroplastice cu precădere după pubertate sau în cursul unei sarcini.

Variantele mai importante de tumori disembrioplazice heteroplastice sînt chisturile dermoide, teratoamele solide și corioepitelioamele.

Morfopatologie. Aspectul macroscopic al chisturilor dermoide este de tumoare unică voluminoasă (se citează disembrioame gigante de 11 kg), de consistență moale (chistică), de formă vag rotundă, frecvent boselată sau bilobată depășind sternul de o parte sau de amîndouă. Suprafața tumorii este netedă sau cu neregularități, de culoare albă cenușie-gălbuie. Teratoamele solide au un aspect similar, dar o consistență dură.

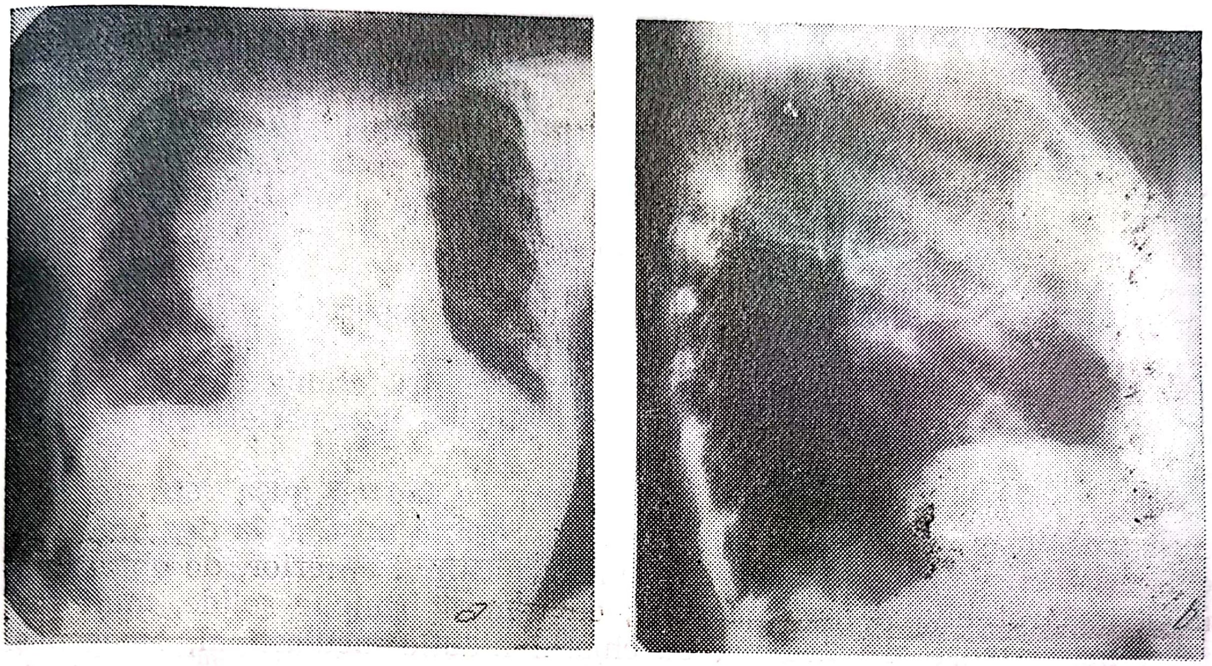


Fig. 30.4.

a — Chist dermoid situat pe marginea dreaptă a mediastinului; *b* — imaginea de profil evidențiază formațiunile calcare din chist.

Sînt înconjurate de țesut conjunctiv mediastinal, de obicei lax, mai rar aderențial.

În interior chistul dermoid este mai frecvent polichistic, cu pereți anfractuoși, cu invaginații epiteliale și formațiuni osteocartilaginoase.

Teratomul solid este format din zone compacte și zone chistice. Conținutul chisturilor include o substanță sebacee păstoasă sau mucoseroasă (gelatinoasă). În zonele compacte se găsesc frecvent, formațiuni neobișnuite, peri, dinți, fragmente osteocartilaginoase etc. de valoare diagnostică patognomonică. Cînd tumoarea este foarte voluminoasă, se constată devieri și compresiuni ale organelor vecine.

Tabloul clinic al disembrioamelor heteroplastice este de regulă mut. În chisturile dermoide sau în teratoamele solide voluminoase sau complicate, (rupte, infectate) apare o simptomatologie destul de manifestă: stare generală alterată, dureri toracice transfixiante, tuse iritativă, intensă, dispnee progresivă, hemoptizii (în chisturile rupte). Expectorația (întîmplătoare) de peri sau alte fragmente tumorale este edificatoare. Apar și semne de compresiune fără a realiza însă sindromul compresiv mediastinal grav, caracteristic în tumorile maligne. Se pot observa, în schimb (la copii) bombări ale peretelui toracic anterior, zone de matitate parasternală. Uneori, cînd se produc hemoragii intrachistice, formațiunea crește rapid, iar distensia capsulei chistice provoacă dureri accentuate retrosternale, semne care duc la diagnosticul greșit de malignizare a chistului.

Examenul radiologic descoperă o opacitate cu caracterele unei tumori benigne, de obicei neomogenă; neomogenitatea este produsă de formațiuni opace mici, neregulate și de intensitate supracostală (oase, dinți), în interiorul tumorii (fig. 30.4 a, b). Sediul de preferință este mediastinul anterior etajul mijlociu, uneori superior.

Evoluția disembrioamelor heteroplastice benigne este foarte lentă și cu rare complicații. Uneori se produc pleurezii asociate, care pot întîrzia diagnosticul. Dezvoltarea chistului spre plămîn dă naștere la simptome pulmonare, pseudopneumonice, bronșitice, hemoptizii. Ruperea și infectarea chisturilor (rară) agravează tabloul. Uneori, coexistă tulburări endocrine: atrofii testiculare, suprarenale, teratoame genitale etc. Datorită acestor eventualități, prognosticul, în general, al disembrioamelor heteroplastice, este rezervat.

Diagnosticul se bazează aproape exclusiv pe aspectul radiologic. Metodele complementare obișnuite, mediastinografia, pleuroscopia, angiografia etc., pot da informații utile, mai mult pentru eliminarea altor afecțiuni. Unii practică, cu rezultate bune și puncția transparietală a tumorii, manevră ce comportă însă unele riscuri.

Confuzii mai frecvente de interpretare se fac cu gușa retrosternală, care *plonjează* din regiunea cervicală și prezintă mișcări la deglutiție; cu chisturile bronhogene sau seroase din mediastinul anterior, de obicei mai mici, mai rotunde și mai omogene; cu tumori benigne solide, mult mai rare, mai intense și omogene; cu chistul hidatic mediastinal, omogen și mai puțin intens opac; cu unele timoame — cu aspect caracteristic *în langhetă* (de profil) etc.

În multe cazuri diagnosticul se precizează după excizia chirurgicală.

Tratamentul este chirurgical și constă în excizia tumorii.

TUMORILE NERVOASE MEDIASTINALE

Tumorile neurogene, cu punct de plecare în ganglionii simpatici, nervii rahidieni, ramurile comunicante sau alte formațiuni nervoase cu sediu toracic, sînt considerate, de obicei (clinic și radiologic), ca tumori mediastinale, deși în sens strict (anatomic) nu fac parte din mediastin. Ele au o pondere importantă între tumorile mediastinale, evaluată la 30% și reprezintă cele mai frecvente formațiuni tumorale din mediastinul posterior.

Punctul de plecare al tumorii este constituit de elemente celulare cu potențial embrionar, care ulterior se diferențiază în sensuri diferite (gangliosimpatic și neuroblastic), dînd naștere la diverse tipuri histologice de tumori nervoase: ganglioneuroame, neurinoame, neurofibroame, feocromocitoame etc.

Morfopatologie. Macroscopic, tumorile nervoase sînt unice, ovoide, dure, bine încapsulate și netede, de dimensiuni variate (unele pînă la 4 kg) de culoare roz-cenușie (ganglioneuroame) sau albăstruie (neurofibroame). Sînt localizate în peste 90% din cazuri în șanțul costovertebral, în contact intim cu coloana vertebrală, de obicei în treimea superioară a coloanei toracale, mai frecvent în dreapta. Localizările inferioare nu sînt excepționale (după unii autori cele situate inferior ar fi mai frecvent maligne). Tumorile au în majoritatea cazurilor, un pedicul vascular și nervos, acesta din urmă conectat cu nervii rahidieni sau cu lanțul simpatic. Uneori, tumoarea pătrunde și se dezvoltă parțial și în canalul rahidian (în clepsidră). Neurinoamele nu sînt niciodată aderente la pleura care le acoperă. În unele cazuri pot provoca atrofii prin presiune a corpurilor

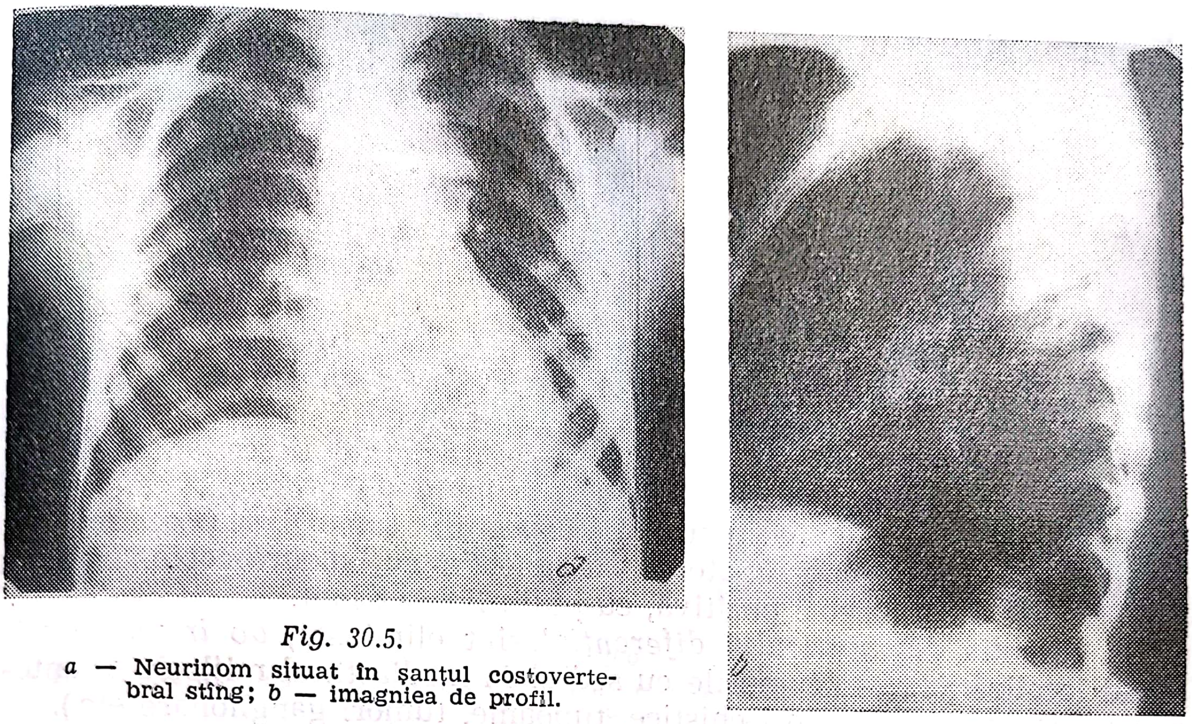


Fig. 30.5.

a — Neurinom situat în şanţul costovertebral stîng; *b* — imagniea de profil.

vertebrale (cele benigne) sau infiltraţii cu liză osoasă (cele maligne). Pe secţiune au un aspect fibros *în vîrtejuri,* uneori cu depozite calcare discrete sau cu zone chistice de necroză şi lichefiere (conţinut mucoid).

Există, mai rar, şi tumori nervoase mediastinale *stricto sensu,* cu punct de plecare în nervul pneumogastric, frenic sau, excepţional, în recurent sau în alte filete nervoase din mediastinul mijlociu (tumori nervoase hilare). Foarte rar, neurinomul toracic poate face parte dintr-o neurofibromatoză difuză (boala Recklinghausen).

Histologie. Tumorile neurogene prezintă un polimorfism histologic mai accentuat, reflectînd componenta ţesutului nervos din care se dezvoltă tumoarea, gradul de diferenţiere şi maturare a elementelor tumorale, participarea ţesutului conjunctiv. În mediastin, tumorile neurogene se dezvoltă de la nivelul celulelor nervoase, cu aspecte monomorfe puţin diferenţiate ca în *meduloblastom,* foarte malign, cu forme de malignitate mai redusă şi bogăţie variabilă în fibrile nervoase şi celule Schwann, ca în *neuroamele mielinice;* din ganglionii spinali şi cele *amielinice* din cei simpatici, cu diferenţiere şi maturare redusă *(ganglioneuroame, simpatogonioame, simpatoblastoame)* sau cu diferenţiere şi maturare accentuată *(simpatoame);* în sfîrşit, tumorile pot proveni din celulele tecii Schwann, cu nuclei dispuşi palisadic *(neurinoame, schwannoame)* sau pot avea o componentă conjunctivă majoră *(neurofibroame),* care include rare celule nervoase.

Tabloul clinic prezent în aproximativ 30% din cazuri, constă în dureri vagi sau jenă toracică, tuse discretă, excepţional manifestări de compresiune mecanică mediastinală, sau de compresiune medulară. În majoritatea cazurilor, tabloul clinic este complet asimptomatic, tumoarea fiind o descoperire radiologică.

Examenul radiologic este caracteristic (fig. 30.5 a, b): opacitate tumorală unică, cu caractere benigne, de mărimi variate (de obicei de 3—8 cm diametru), situată în șanțul costovertebral, omogenă, rar neomogenă prin prezența de incluziuni calcare. Cînd tumoarea este în *clepsidră,* se observă o gaură de conjugare cu diametrele crescute. În unele cazuri, una sau două vertebre prezintă atrofie prin presiune pe corp sau și pe arcul vertebral.

După imaginea radiologică nu se poate deduce tipul histologic al tumorii. Ca aspecte particulare se semnalează: neurinoame multiple, localizări mai anterioare care nu trebuie să excludă, *de plano,* tumoarea nervoasă.

Evoluția este benignă, cu creștere lentă, fără tulburări funcționale. Cînd tumoarea depășește un anumit volum poate da semne de compresiune. Posibilitățile de malignizare nu sînt excluse.

Diagnosticul, în caz de tumoare cu caracterele descrise situată în mediastinul posterior, se impune cu maximum de probabilitate. Pentru precizarea sediului juxtavertebral și a aspectului tumorii, se poate recurge la mediastinografie, pneumotorax diagnostic cu pleuroscopie. Puncția tumorii este albă, rareori pozitivă, cu puțin lichid filant.

În discuția *diagnosticului diferențial* sînt eliminate, *ab intio,* pe criteriul localizării, toate tumorile cu sediul în mediastinul mijlociu și anterior (disembrioame, tumori chistice, timoame, tumori ganglionare etc.).

Abcesul pottic este localizat posterior, pe coloană, ca și tumorile nervoase, dar are un aspect fuziform, uneori cu bombări pe ambele laturi ale coloanei, cu modificări de formă (migrații) de la o examinare la alta, cu modificări osoase (vertebrale) și dureri localizate.

Chistul hidatic mediastinal posterior este mai rotund, cu contur întreg, fără implantație pe coloană, cu eozinofilie și reacție Casoni pozitivă.

Tumorile benigne mezenchimale *(fibrom, condrom)* sînt mai rotunde, mai intens opace, fără aderență întinsă cu coloana.

Diferențierea de meningocelul intratoracic este mai dificilă (mielografia permite opacifierea chistului meningian), dar nu este decît foarte rar de luat în considerație.

Tumorile maligne se diferențiază prin simptomatologie (sindrom de compresiune medulară și dinamică radiologică vie).

Tratament. Ablația chirurgicală a tumorilor nervoase benigne nu este urgentă, dar trebuie practicată pînă la urmă, în toate cazurile. Sînt posibile recidive, care pot fi reoperate.

TUMORILE TIMICE BENIGNE

Afectarea timusului poate să realizeze aspecte pseudotumorale (hipertrofii timice), tumorale benigne și tumorale maligne (timomul malign).

Morfopatologie. Timoamele prezintă forme cu evoluție benignă sau malignă, caracterizate prin proliferarea difuză a timocitelor în care se găsesc neovase și corpusculi Hassal (element de diagnostic diferențial cu limfoamele limfoganglionare); formele maligne (limfoame cu mitoze frecvente), invadează de obicei capsula, țesuturile vecine și uneori limfoganglionii paratimici. Aceste tumori se însoțesc adesea de miastenie gravă.

Hipertrofiile și *hiperplaziile timusului,* se întîlnesc aproape exclusiv în prima copilărie, predominant la băieți și reprezintă creșteri de volum ale glandei timice, fără modificări structurale.

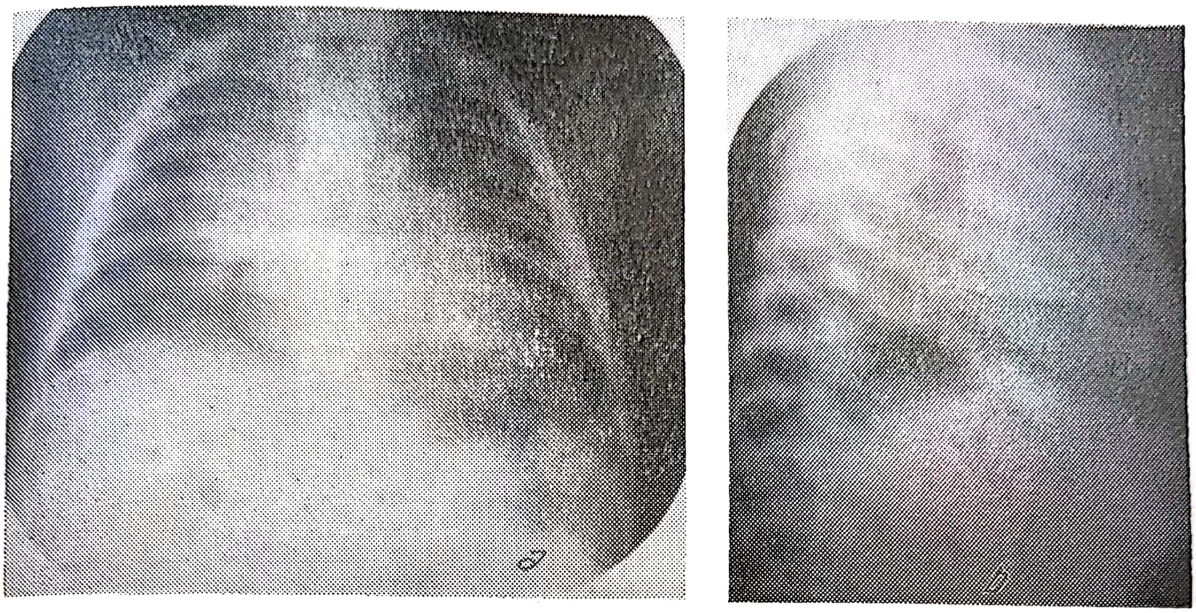


Fig. 30.6.
a — Hipertrofie de timus pe marginea dreaptă a mediastinului; *b* — profilul precizează localizarea tumorii în compartimentul anterior a mediastinului.

Tablou clinic. Creşterea de volum a timusului determină prin compresiunea căii aeriene stări de dispnee cu cornaj şi cianoză a feţei şi gîtului (triada clasică), şi mai rar turgescenţa jugularelor şi edeme ale gîtului şi feţei. Adesea este prezentă o matitate parasternală.

La examenul radiologic (fig. 30.6 a, b) umbra superioară a mediastinului apare lărgită simetric sau asimetric printr-o opacitate rotundă, ovalară sau mai adesea patrulateră (în velă de corabie) cu caracterele unei tumori benigne. De profil, opacitatea se situează în spaţiul transparent retrosternal (spaţiul Grawitz).

Forme clinice. Au fost descrise o formă distrofică, cu *sindrom hipertimic* (aşa-zisul status timico-limphaticus), constituit din macrosomie precoce, hipogonadism, poliadenopatia cu splenomegalie, anemie şi limfocitoză, tendinţă la rahitism etc., şi formă latentă, predominantă la adulţi.

Evoluţia este de obicei favorabilă, dar nu sînt excluse unele complicaţii datorate compresiilor de vecinătate, a căilor aeriene, venoase, cardiace sau nervoase. Hiperplaziile timice sînt radiosensibile, ele dispărînd la doze mici de radiaţii ionizante (200—500 r). Şi corticoterapia dă şi ea rezultate bune, dar inconstante. În ultimul timp s-a abandonat radioterapia în tratamentul hiperplaziilor timice şi numai în cazuri de compresii asupra organelor vecine se intervine chirurgical.

Tumorile propriu-zise *benigne* ale timusului sînt evaluate la 6—7% din totalul tumorilor mediastinale. Sînt mai frecvente la adulţi, mai ales la bărbaţi.

Tabloul clinic, de apariţie tardivă, este constituit din dureri retrosternale, tuse, dispnee de compresiune şi este mai evident în formele malignizate. Tabloul clinic şi radiologic este, în general, mai pregnant, decît în simpla hiperplazie.

Au fost descrise o serie de observaţii de tumori (timoame) asociate cu stări de imunodeficienţă, a—sau hipogamaglobulinemie, corelate cu rolul

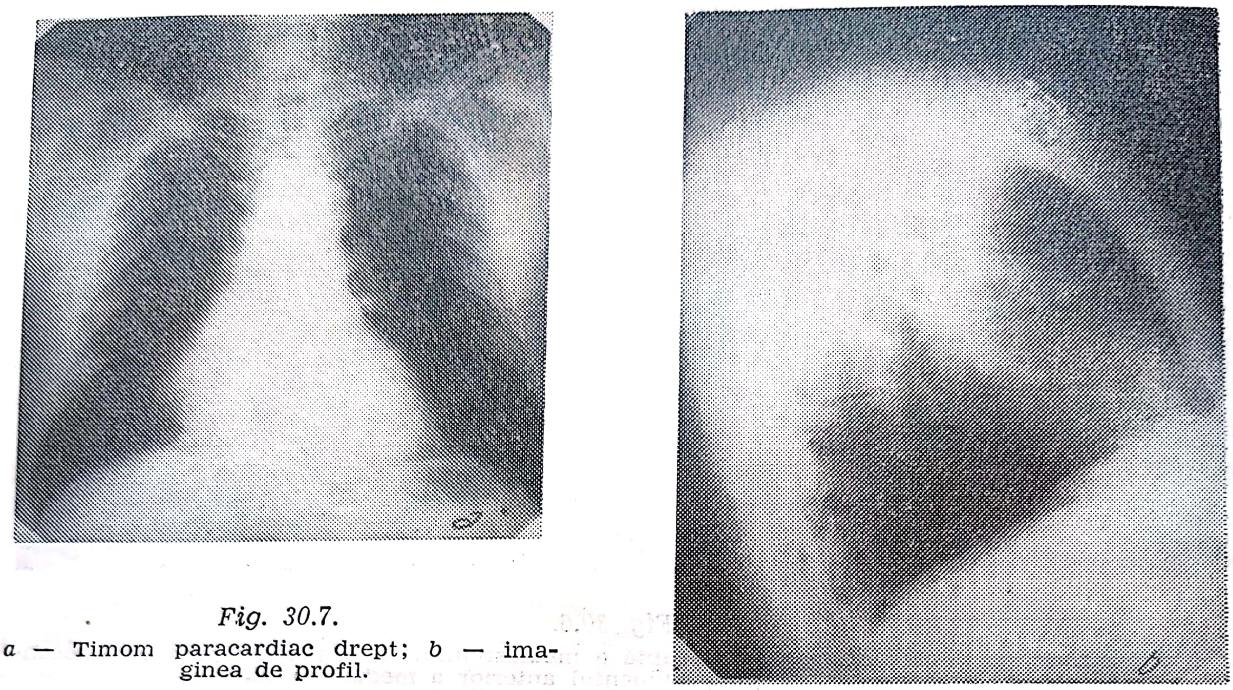


Fig. 30.7.
a — Timom paracardiac drept; b — imaginea de profil.

timusului în imunitate, care explică succeptibilitatea crescută a acestor bolnavi la infecții viro-bacteriene și fungice. Înlăturarea chirurgicală a tumorii nu corectează însă imunodeficiența.

La *examenul radiologic* (fig. 30.7 a și b), localizarea în etajul mijlociu al mediastinului anterior este tipică, dar nu exclusivă. Opacitatea tumorală retrosternală are caracterele unei tumori benigne, dar este de cele mai multe ori trapezoidală.

Evoluția este, în general, benignă, dar posibilitatea malignizărilor trebuie avută întotdeauna în vedere.

Tratamentul care se impune, din acest ultim motiv, este extirparea chirurgicală.

TUMORILE MEZENCHIMALE BENIGNE

Dezvoltarea tumorilor mezenchimale benigne în mediastin este mai rară decît a altor tumori. Frecvența lor este de 3—4% din totalul tumorilor mediastinale.

Originea este variată, în țesutul conjunctiv gras, cartilaginos, muscular, în mezenchimul embrionar, realizîndu-se, ca și în cazul tumorilor bronhopulmonare, aceleași aspecte histologice: fibroame, lipoame, condroame, mioame, mixoame, xantoame etc.

Pe fondul acestora se pot dezvolta tumorile maligne mezenchimatoase.

Fibromul mediastinal este relativ rar. Sînt publicate în literatură doar cîteva zeci de cazuri. Survine după 45 de ani la ambele sexe. Adeseori reprezintă doar formațiuni pseudotumorale postinflamatoare.

Lipomul. Ceva mai frecvent (totuși rar) este lipomul mediastinal, care se întîlnește la toate vîrstele (sub 2% din totalul tumorilor mediastinale).

Pentru unele cazuri se admite şi o origine congenitală. De obicei, lipoamele se dezvoltă din ţesutul celulogrăsos mediastinal sau din orice alte formaţiuni adipoase (de ex. din franjurile grăsoase din unghiul cardiofrenic). Coincidenţa cu un teren obez este frecventă, dar nu obligatorie.

Se localizează cu predilecţie în mediastinul anterior şi inferior în teritoriul supradiafragmatic, juxta — şi paracardiac. Se cunosc însă şi lipoame intra- sau extratoracice (parietale sau în bisac) cervicotoracice sau toracoabdominale (transdiafragmatice). Au un aspect de tumoare unică, de consistenţă elastică, de mărime variată (10—20 cm diametrul) uşor lobulată, de formă rotundă, uneori alungită (în *balon Erlenmeyer*). Tumoarea conţine, de cele mai multe ori, grăsime de depozit (lipidogliceride).

Tumorile mezenchimale îmbracă aspecte maligne, sarcomatoase, predominant fibroblasto-fibrocitare, mai rar polimorfocelulare (histiocitare) sau benigne, de tipul fibromului. Diagnosticul diferenţial al acestuia din urmă cu granuloamele pseduotumorale inflamatorii se impune.

De la nivelul pericardului, mai rar din elementele pleurei mediastinale, se dezvoltă mezotelioame, cu forme predominant adenoide sau fibroase, cu evoluţie de obicei intrapericardică. Din musculatura netedă a bronhiilor, traheei sau esofagului, se pot dezvolta leiomioame şi leiomiosarcoame, uneori cu evoluţie mediastinală.

Condromul şi osteocondromul mediastinal sînt rare, cele mai multe derivînd din ţesuturile cartilaginos şi osos din vecinătate. Unii le încadrează în categoria tumorilor disembrioplazice homoplastice bronhogenice. Sînt tumori unice, boselate, consistente, situate retrosternal sau juxtarahidian.

Structura histologică este de cele mai multe ori mixtă, hamartomică. Ca tumori benigne conjunctive foarte rare mai pot fi notate mixomul, tumoare embrionară derivată din cordonul ombilical; xantomul, datorit unor remanieri lipoide ale tumorilor conjunctive amintite; miomul (leiomiomul), de origine juxtamediastinală; leiomiomul esofagian.

Tabloul clinic al tumorilor menţionate este discret sau lipseşte cu desăvîrşire. Cînd tumorile devin voluminoase, pot da semne banale de jenă toracică, tuse iritativă, uşoară dispnee. Dar formele malignizate realizează o simptomatologie mai marcată.

Examenul radiologic, singura investigaţie care le depistează, pune în evidenţă o opacitate cu aspect tumoral benign, mai puţin intensă în cazul lipoamelor, intensă şi omogenă (în bilă de biliard) în celelalte forme, cu excepţia condromului şi osteocondromului, la care opacitatea este neomogenă datorită calcificărilor intratumorale.

Evoluţia este favorabilă, dar prezintă întotdeauna un semn de întrebare, cu atît mai mare, cu cît distincţia între tumorile conjunctive benigne, şi maligne, cel puţin în primele etape de dezvoltare, este imposibil de făcut.

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu toate tumorile şi formaţiunile mediastinale: chisturi bronhogene şi celomice (deformabile; discret pediculate); diverticuli pericardici (solidari cu inima); pleurezii închistate (puncţie pozitivă); chisturi dermoide, teratoame (contur neregulat, opacitate neomogenă); cazeom mediastinal (sediu ganglionar, semne bacilare); tumori neurogene (în şanţul costo-vertebral); chisturi hidatice (intensitatea opacităţii mai mică, eozinofile, reacţia Casoni pozitivă); tumori timice (alungite în loja timică); hematoame eliminate pe baza aspectului de adenopatie tumorală și a semnelor de malignitate.

Tratamentul este în toate cazurile chirurgical, extirparea tumorii făcîndu-se fără dificultate. Radioterapia nu dă rezultate.

TUMORILE TIROIDIENE ȘI PARATIROIDIENE

Tumorile benigne tiroidiene, relativ frecvente și cele paratiroidiene, foarte rare, reprezintă un gen aparte de tumori mediastinale, fiind aproape întotdeauna tumori *de migrație* în mediastin (din regiunea cervicală).

Gușa sau struma intratoracică se întîlnește cu frecvențe variate, în funcție de condițiile gușogene dintr-o regiune sau alta. Coexistența unei guși cervicale este destul de frecventă. În general, frecvența este mai mare la femei decît la bărbați, după 40 de ani.

Originea gușii intratoracice se află, în majoritatea cazurilor, în glanda tiroidă (cervicală), de unde tumoarea *plonjează* în mediastinul anterior. Dezvoltarea disembrioplazică din mugurii tiroidieni aberanți este incomparabil mai rară. Tumoarea tiroidiană este mică, lobulată, roșcată, de volum variat, netedă la suprafață, de consistență elastică, foarte vascularizată. Este legată printr-un istm de corpul tiroidian cervical. Structura tumorii poate fi chistică (uneori calcificată), plină sau mixtă.

Simptomatologia gușii plonjante, mediastinale (benigne), atunci cînd există, ține în primul rînd, de compresiunea mecanică asupra traheei: tuse iritativă, tiraj, wheezing, dispnee și asupra vaselor mari: turgescența jugularelor, circulație colaterală, uneori hemoptizii, mai rar disfonie, disfagie, dureri toracice etc.

La examenul fizic se constată submatități parasternale, percepția tumorii în fosa suprasternală, hipertrofia tiroidei cervicale (gușă cervicală), cu sindrom biologic de hipertiroidie (metabolism crescut), frecvent, dar nu constant. Testul de fixare a iodului radioactiv este de asemenea inconstant.

Examen radiologic (fig. 30.8 a, b, c, fig. 30.9 a, b). Gușa intratoracică (plonjantă) apare ca o opacitate paratraheală, mai frecvent în dreapta, de formă rotundă, alungită ovoidă sau *în semicupă,* bine conturată lateral, cu convexitatea spre plămîn; limita internă se pierde în opacitatea mediastinului, opacitatea se subțiază spre regiunea cervicală extratoracică. Din profil gușa se găsește de obicei retrosternală în fața traheei, dar uneori poate fi situată între trahee și esofag. Uneori opacitatea este neomogenă datorită calcificărilor din tumoare, care cînd sînt constituite circular pot da impresia, la o examinare mai superficială, de imagini cavitare.

Tumoarea se deplasează în deglutiție în sus, în ansamblul ei, semn patognomonic, dar nu întotdeauna prezent — datorită solidarizării gușii cu traheea. Traheea poate fi deviată prin împingere. În cazul unei guși aberante, dezvoltată în întregime în mediastin, fără legătură cu tiroida cervicală, imaginea radiologică este atipică: opacitate cu aspect benign situată oriunde în mediastin, mai frecvent în loja timică. Punerea în evidență, prin pneumomediastin, a unui pedicul de legătură cu baza gîtului poate sugera diagnosticul.

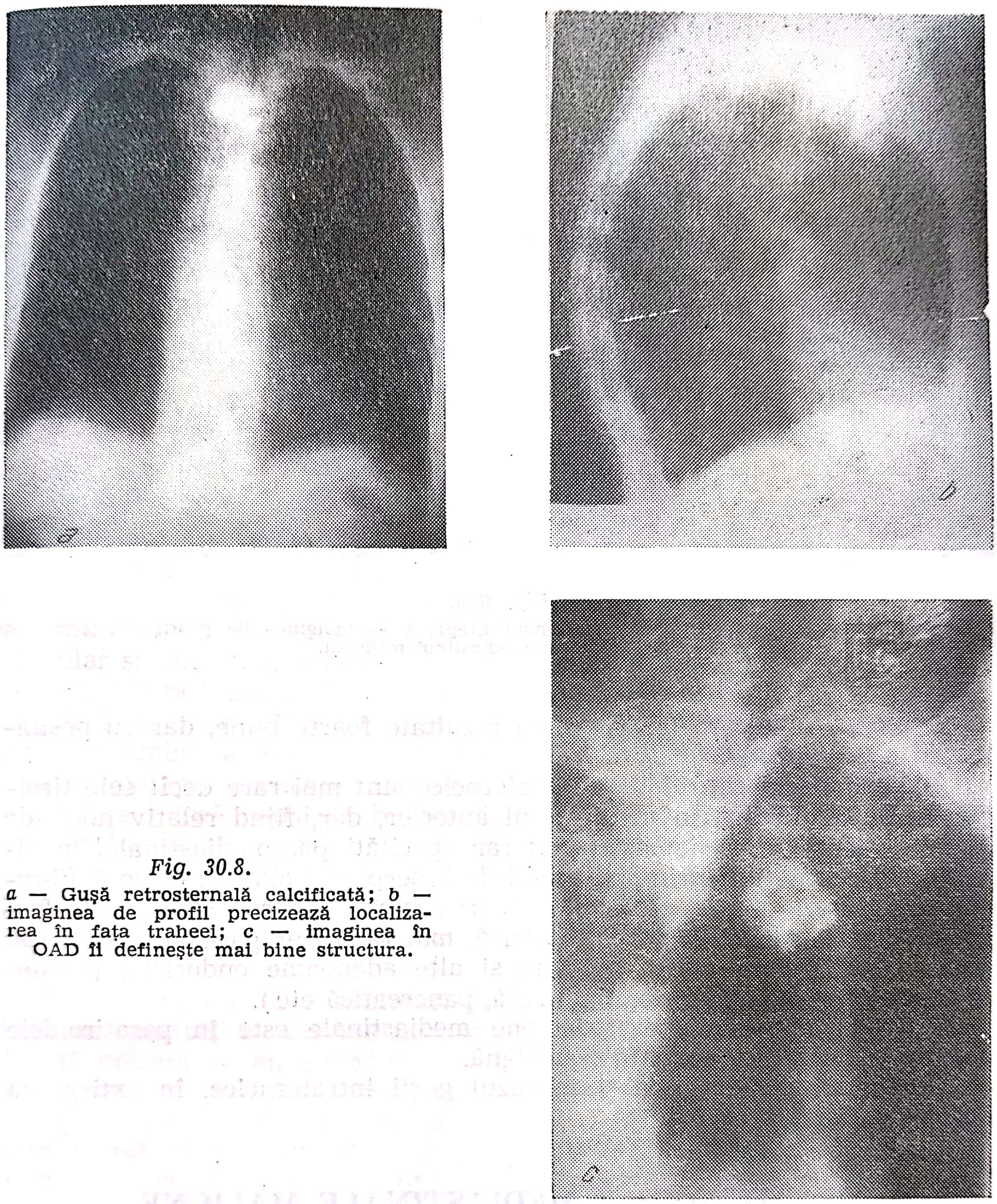


Fig. 30.8.
a — Gușă retrosternală calcificată; *b* — imaginea de profil precizează localizarea în fața traheei; *c* — imaginea în OAD îi definește mai bine structura.

Evoluția gușii intratoracice este benignă, dar grevată de fenomenele amintite de compresiune și de posibilitatea unei malignizări.

Diagnosticul se bazează în primul rînd pe aspectul radiologic al tumorii, pe continuitatea ei cervicală, pe mișcările la deglutiție, pe coexistența unei guși cervicale. Confuzii se pot face cu adenopatiile paratraheale, care însă nu prezintă semnele amintite mai sus, cu „lobita" azigos (pneumomediastinul arată localizarea ei extramediastinală) cu disembrioamele, tumorile timice și chistice situate în mediastinul anterior, cu particularități semnalate la locul respectiv, nu întotdeauna elocvente.

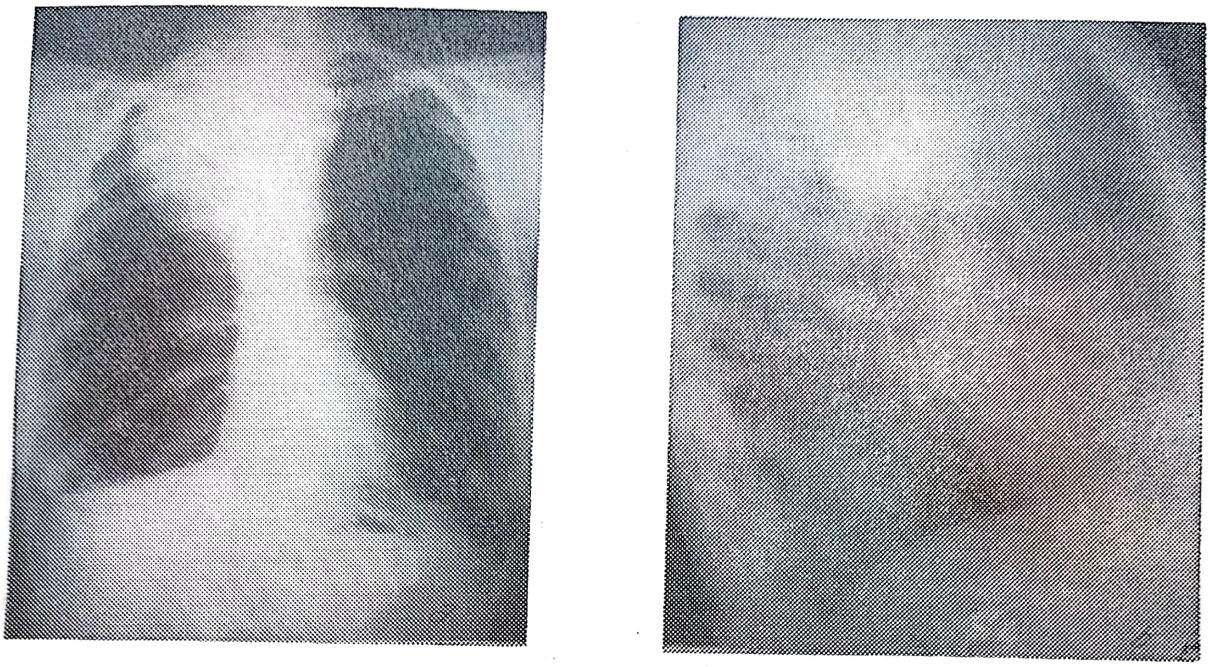


Fig. 30.9.
a — Gușă plonjantă mare situată paratraheal drept; *b* — imaginea de profil precizează că este situată în mediastinul mijlociu.

Tratamentul este chirurgical, cu rezultate foarte bune, dar cu posibilitatea unor recidive.

Adenoamele paratiroidiene intratoracice sînt mai rare decît cele tiroidiene. Se localizează în mediastinul anterior, dar, fiind relativ mici (de obicei 1—5 g), nu reliefează decît rar opacități paramediastinale, manifestîndu-se mai mult prin sindromul de hiperparatiroidism: osteoză fibrochistică, dureri osoase, oboseală, hipercalcemie, hipercalciurie cu nefrolitiază, uneori nefrocalcinoză și calcică, mai rar ulcer gastroduodenal sau pancreatită. Uneori există asociate și alte adenoame endocrine (adenomatoză multiplă endocrină: hipofizară, pancreatică etc.).

Originea tumorilor paratiroidiene mediastinale este în paratiroidele cervicale. Evoluția este lentă și benignă.

Tratamentul constă, ca și în cazul gușii intratoracice, în extirparea chirurgicală.

30.2. TUMORILE MEDIASTINALE MALIGNE

Mai puțin frecvente decît tumorile mediastinale benigne, ele ocupă însă un loc mai important în patologia mediastinului datorită gravității formelor și a prognosticului care este de cele mai multe ori infaust.

Pot fi împărțite în două categorii: limfoame maligne și tumori maligne propriu-zise.

Pe primul loc, ca incidență și ca gravitate, se plasează limfoamele, care pot fi diferențiate în două forme:

limfoame hodgkiniene și

limfoame nehodgkiniene.

LIMFOAMELE HODGKINIENE MEDIASTINALE

Limfomul hodgkinian (boala lui Hodgkin) se manifestă în unele cazuri (9—10%) şi, sau numai cu o adenopatie mediastinală, care poate trece neobservată timp îndelungat, dacă nu este depistată cu ocazia unui examen radiologic de rutină. Cînd însă a devenit voluminoasă, ea poate produce tuse neproductivă, uneori iritativă, dispnee şi un sindrom de cavă superioară. Edemul în pelerină este însă un fapt de excepţie.

De multe ori adenopatia mediastinală sau hilară poate să se complice şi cu determinări pleuropulmonare care sînt rar primare, de cele mai multe ori produse prin continuitate. Determinările pulmonare pot fi uneori şi aspecte ale unei diseminări metastatice hematogene.

Pe lîngă semnele generate de localizarea mediastinală, sînt prezente şi semnele bolii generale: febră, pierdere ponderală, transpiraţii, prurit cutanat, adenopatii, splenomegalie şi eventuale alte localizări (osoase, nervoase, digestive etc.). Am observat cazuri în care tumoarea ganglionară a produs infiltrarea şi liza sternului sau a unor coaste.

Examenul radiologic (fig. 30.10, 30.11 a, b, 30.12) are un rol foarte important, mai ales pentru depistarea adenopatiei mediastinale în cazurile mute clinic. Se constată opacităţi tumorale cu caracter malign situate hilar şi uneori paratraheal, uni- sau bilateral: opacităţile sînt rotunde, ovalare sau policiclice, de intensitatea mediastinului, de dimensiuni variate, de la 2 cm pînă la dimensiuni monstruoase ce lărgesc şi deformează întreaga umbră a mediastinului. De obicei omogene, rar, mai ales după radioterapie, pot prezenta calcificări. Cînd sînt mici interesează în special o regiune hilară, apoi se bilateralizează. Radiografia cu raze dure sau tomografia în plan bronşic atestă şi interesarea grupului ganglionar al bifurcaţiei traheale, prin creşterea unghiului de deschidere a bronhiilor primitive. În clişeul de profil, opacitatea se distinge bine în mediastinul mijlociu, apoi cu timpul creşte şi are tendinţă la ocuparea mediastinului anterior.

Cînd se produc şi determinări pulmonare, acestea se manifestă radiologic ca opacităţi cu diverse aspecte: micronodulare, — cu aspect de carcinoză miliară — macronodulare sau întinse, în intensitate mică şi contur şters, ce însoţesc adenopatia; infiltrarea unei bronşii urmată de obstrucţia acesteia poate produce o atelectazie; experienţa noastră ne-a demonstrat că în peste 80% din cazuri aceste determinări interesează numai un cîmp pulmonar. Infiltrarea pleurei sau pericardului produce un revărsat difuz sau localizat.

Pentru diagnosticul naturii localizării mediastinale sînt utile următoarele investigaţii: examen clinic, biopsie din ganglionii periferici (laterocervicali, axilari), radiografie standard, eventual cu raze dure, tomografie în plan bronşic (Frain), bronhoscopie cu eventuală biopsie bronşică sau transbronşică; diagnosticul este de obicei tranşat de biopsia unui ganglion periferic.

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu: reacţii ganglionare inflamatorii (dinamica sub terapia nespecifică), tuberculoză (IDR, baciloscopie), sifilis (RBW, tratament de probă), mononucleoză infecţioasă (probe de laborator) sarcoidoză (reacţie Kveim) etc.

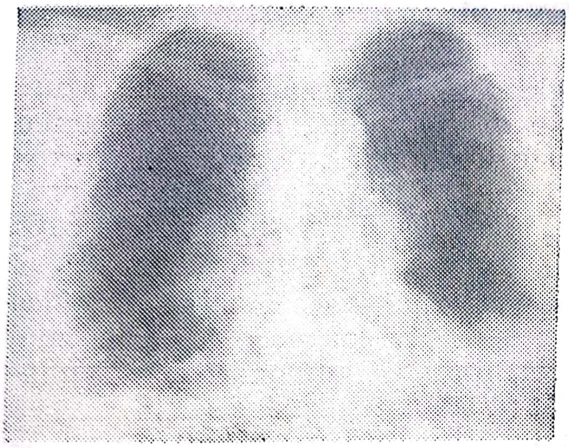


Fig. 30.10. — Adenopatie hilară bilaterală, boala Hodgkin.

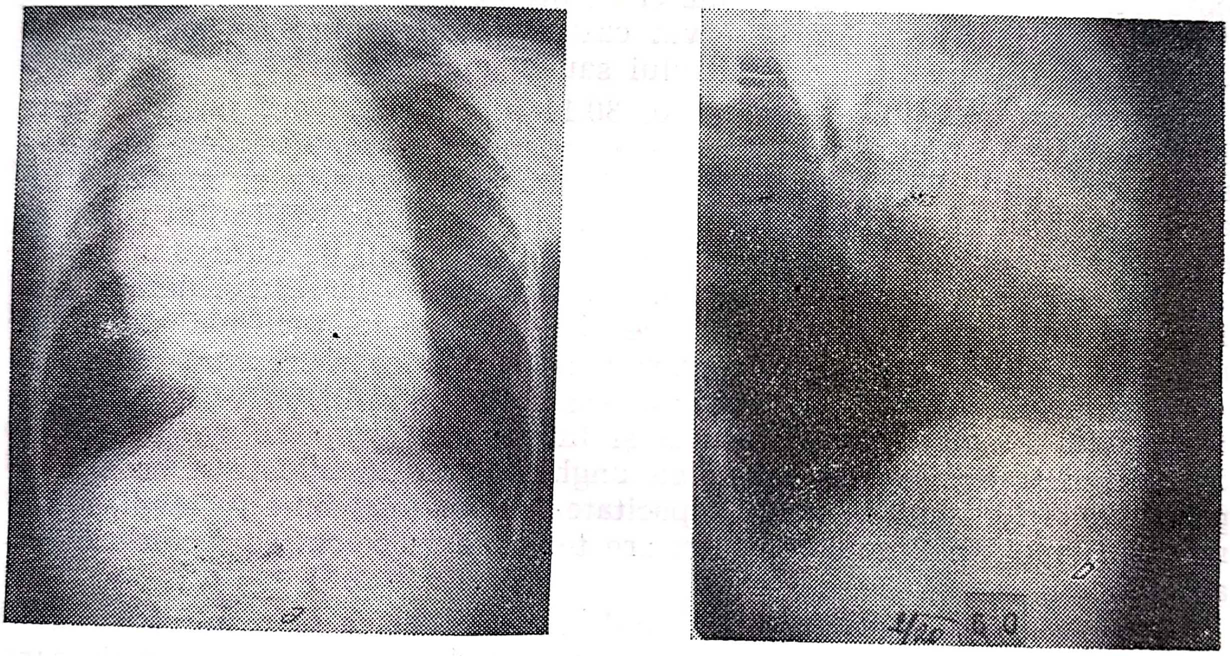


Fig. 30.11.

a — Tumoare Hodgkiniană mare, ce apare mediastinal bilateral; *b* — profilul pune în evidență liza sternului.

Evoluția este severă; tratamentul cu remisiuni lungi, alteori cu remisiuni scurte; prognosticul este în funcție de stadiul clinic, forma histologică și tratamentul aplicat.

Tratamentul bine condus poate pune problema curabilității. Radioterapia standard sau cu voltaj mare (cobaltoterapia) se indică în primele două stadii.

Radioterapia standard se administrează pe grupele ganglionare mediastinale cu protejarea cîmpurilor pulmonare și a cordului în doză totală de 2 500 r pe regiunea tumorală și 1 000 r pe ganglionii învecinați.

Cobaltoterapia, betatronoterapia sau gamatronoterapia se aplică în doză de 3 500—4 000 razi pe cîmp, în 3—4 săptămîni, pe cîmpuri cît mai largi, cu protecția organelor învecinate (plămîn, cord). Se iradiază și splina. Se recomandă ca obligatorie urmărirea tabloului sanguin în toată perioada iradierii.

Radioterapia cu o protecție insuficientă a plămînului și cordului poate duce la o fibroză pulmonară postradiantă și o cardiopatie radioindusă (pericardită acută, tamponadă car-. dică).

În stadiile mai avansate (III B și IV A și B) în care nu se mai pune problema curabilității, se administrează chimioterapia cu citostatice.

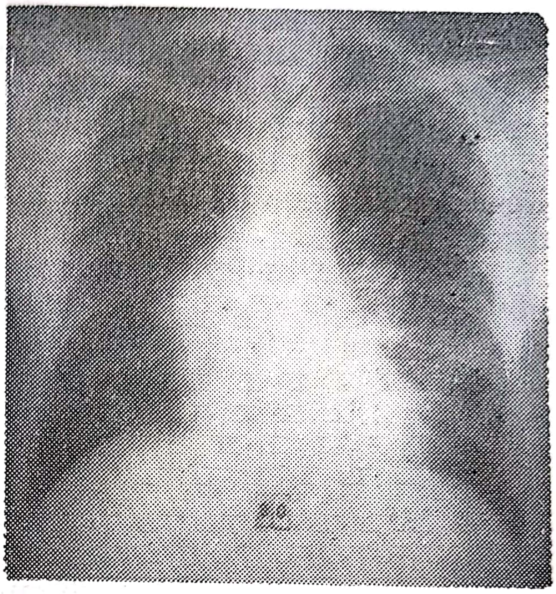


Fig. 30.12. — Determinări pulmonare nodulare într-un caz de boală Hodgkin.

LIMFOAMELE MEDIASTINALE NEHODGKINIENE

Limfoamele nehodgkiniene reprezintă cele mai frecvente tumori mediastinale; de obicei, procesul interesează numai limfoganglionii mediastinali, invadînd treptat diferitele grupe; mai tîrziu, pot fi surprinse și interesări ale limfoganglionilor supraclaviculari. Histologia lor îmbracă toate tipurile incluse în clasificările clasice, ca și în cea de la Kiel (Lennert, 1978), care reflectă interesarea diferitelor zone celulare din limfoganglioni și proprietățile celulelor respective, cele imune în special. Se distinge un prim grup cu evoluție cronică, aparent mai puțin malignă, care include limfoamele centrocitice (foliculare și apoi difuze), limfocitice (cu celule T, adesea însoțite de leucemii), imunocitice (cu sau fără componentă plasmocitară). În acest grup se include și limfomul gigantofolicular (Brill-Symmers) care în prezent este contestat.

Al doilea grup are o evoluție mai rapidă, mai malignă și include limfoamele centroblastice, limfoblastice (cu celule convolute) și imunoblastice.

Limfoamele nehodgkiniene reprezintă peste 50% din limfoamele mediastinale. Sînt mai frecvent întîlnite la bărbați și la vîrstele mai tinere (între 10—40 ani), dar pot fi observate și la vîrste mai înaintate.

Limfosarcomul prezintă două forme: difuză care este cea caracteristică și nodulară, proliferarea malignă apărînd în ganglioni sub formă de noduli sau pseudofoliculi.

Reticulosarcomul reprezintă forma de limfom malign al celulelor nediferențiate reticulare, debutînd în organele limfoide, cu evoluție gravă exterioară.

Rar se întîlnesc formele mediastinale ale leucosarcomatozei.

Tabloul clinic nu prezintă particularități în funcție de forma histologică, acestea țin mai mult de aspectul topografic. În formele mediastinale pure, mai rare, se instalează, treptat sindromul clasic de compresiune mediastinală anterioară. Bolnavii prezintă o stare generală relativ bună la început, care se alterează progresiv, cu febră inconstantă, tuse seacă, iritativă, chinuitoare, dispnee progresivă, disfonie, mai rar disfagie, uneori dureri toracice, fenomene de stază venoasă (prin compresiune de obicei a venei cave superioare) cu cefalee, circulație colaterală, cianoză discretă, edem în pelerină (în formele de evoluție rapidă). Hemograma nu prezintă modificări caracteristice, VSH este foarte accelerată.

Formele topografice mixte mediastinopulmonare și mediastinopleurale cu invazia plămînului și a pleurei, sînt mai frecvente, cu sindrom mediastinal mai puțin exprimat, cu semne pulmonare și pleurale în plus. Revărsatele pleurale, uni- sau bilaterale, sînt de obicei hemoragice, recidivante.

Există și o limfosarcomatoză generalizată (Kundrat), cu evoluție rapidă, în care afectarea ganglionilor mediastinali nu reprezintă decît un episod (uneori inițial). Tabloul clinic se agravează rapid pînă la cașexie.

Aspectul radiologic (fig. 30.13 a, 30.13 b, 30.14 a, 30.14 b) în sarcomul mediastinal pur este acela al unei tumori mediastinale maligne, de dimensiuni în funcție de vîrsta procesului, de la 2—3 cm pînă la o opacitate ce acoperă tot mediastinul cu contur policiclic, net. De profil opacitatea situată la început juxtahilar, ocupă prin creștere, tot mediastinul mijlociu și apoi cel anterior, de multe ori cu liza sternului.

În cazul invaziei parenchimului pulmonar, tumoarea de cele mai multe ori este mică și își păstrează conturul net. Mediastinografia delimitează perfect formele mediastinale pure.

Cînd se produc diseminări limfohematogene pulmonare, acestea apar cu aspect radiosemiologic variate, ca și în limfoamele hodgkiniene. Invazia pleurală realizează de cele mai multe ori o imagine radiologică de revărsat pleural fără vreun aspect specific; rareori se produc pungi pleurale închistate, multiple care la puncție se dovedesc a fi hemoragice.

Cavografia și azigografia pot pune în evidență stenozele vasculare respective.

Evoluția sarcoamelor mediastinale este rapidă și fatală în toate cazurile. Remisiunile obținute prin radioterapie și chimioterapie sînt cu totul pasagere. Formele invadante mediastinopulmonare sau mediastinopleurale au o evoluție mai gravă și mai rapidă. Metastazele agravează tabloul în ansamblu. Se cunosc și forme galopante (la copil), cu evoluție letală în 2—3 luni. Sfîrșitul este dramatic.

Diagnosticul este dificil în faza incipientă și în formele atipice, cu evoluție mai lentă (în special limfadenomul aleucemic și plasmocitomul solitar). Precizarea nu se poate face decît histologic. Se poate recurge în acest caz la biopsia ganglionilor periferici coafectați, la biopsie tip Daniels, la puncție biopsie transbronșică.

Diferențierea de celelalte limfoame maligne mediastinale nu este întotdeauna posibilă. În limfomul hodgkinian, cel puțin la început, opacifierea mediastinală este asimetrică sau unilaterală, coexistă adesea limfoganglioni periferici (biopsie), prurit, febră ondulantă, modificări ale tabloului sanguin. Timomul malign este situat în mediastinul anterior, retrosternal. Teratomul malign este situat în mediastinul anterior și prezintă un aspect neomogen.

Cancerul mediastinopulmonar este asimetric, de obicei unilateral, cu contur neregulat, ramificații dendritoide în parenchimul pulmonar sănătos, bronhoscopia pozitivă, și aspect tipic pe secțiunile tomografice în plan bronșic. Uneori diferențierea nu se poate face decît necroptic, aspectele histologice de limfosarcom și de carcinom cu celule mici fiind foarte asemănătoare.

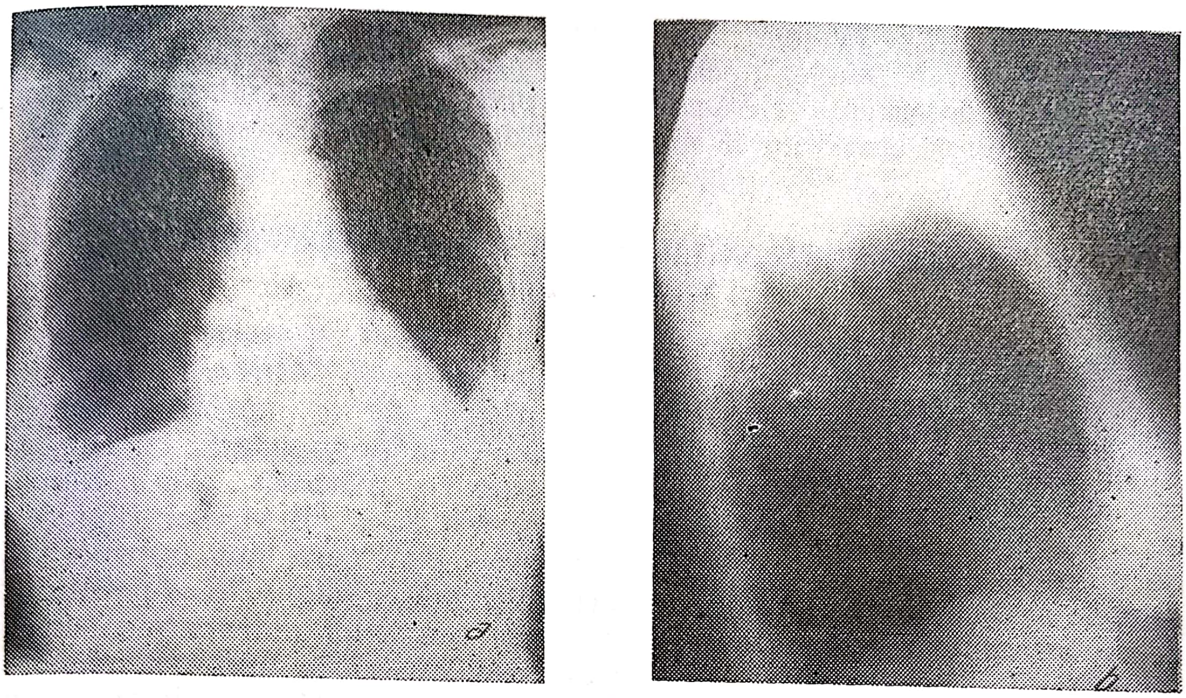


Fig. 30.13.
a — Limfosarcom mediastinal; *b* — imaginea de profil îl situează în mediastinul mijlociu.

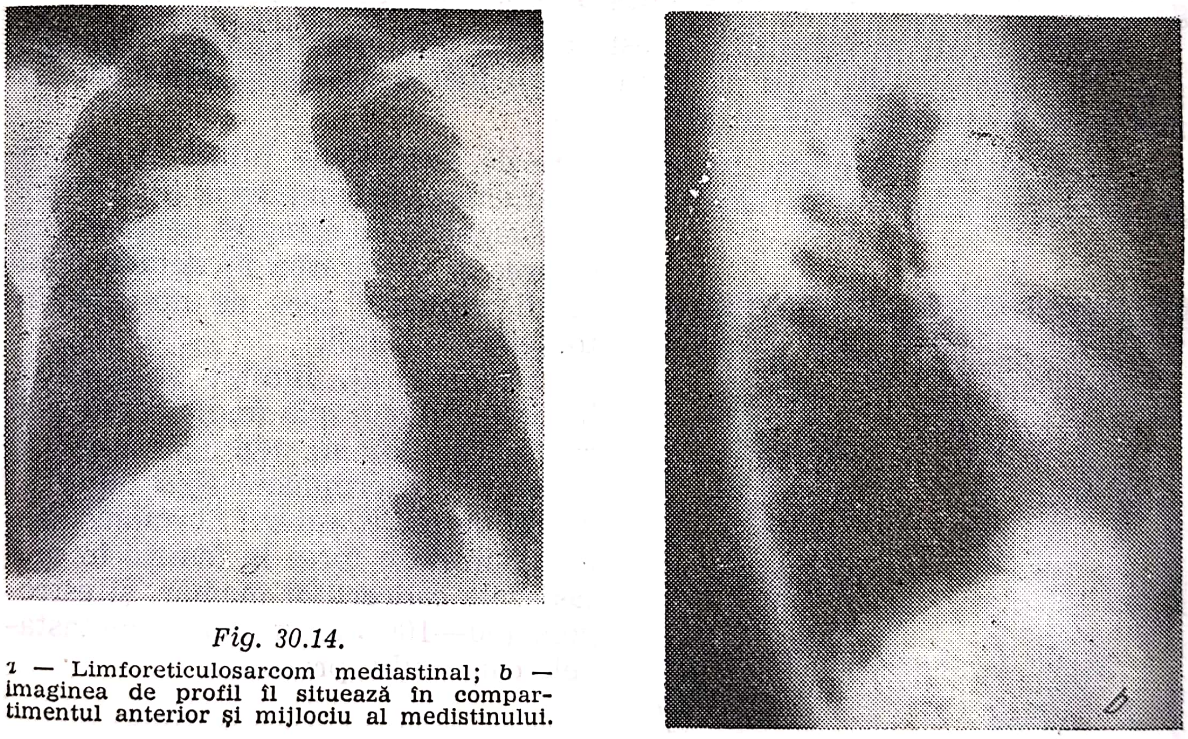


Fig. 30.14.
a — Limforeticulosarcom mediastinal; *b* — imaginea de profil îl situează în compartimentul anterior și mijlociu al medistinului.

Tratament. În stadiile I și II (aceleași, ca și în limfomul hodgkinian) se aplică iradieri și cobaltoterapie model Kaplan. În stadiul II, după cobaltoterapie sînt indicate și cure de chimioterapie, ca în boala Hodgkin timp de 6—8 luni, apoi o perioadă pînă la 18—24 de luni cure complimentare cu vinblastină. Mulți autori propun după remisiuni complete și imunoterapie cu BCG.

În stadiul III și IV se va face doar un tratament cu citostatice și apoi cobaltoterapie pe zonele în care ganglionii au dimensiuni cu diametrul peste 10 cm. Intervenția chirurgicală se practică excepțional, cu rezultate nule, unii autori susținînd că aceasta ar da un bici procesului neoplazic.

CANCERUL GANGLIOMEDIASTINAL SECUNDAR, METASTATIC

Tumorile secundare, metastatice ale mediastinului păstrează, în genere, histopatologia tumorilor primitive. Cele mai frecvente metastaze mediastinale sînt limfoganglionare și de origine bronhopulmonară, urmate de cele ale neoplaziilor subdiafragmatice (stomac, pancreas, ovar, testicul etc.). În afara metastazelor în limfoganglioni, în jurul vaselor limfatice de diferite calibre (inclusiv canalul toracic) prin care sînt transportate celulele neoplazice, se produc grefări de celule maligne cu dezvoltarea de metastaze extraganglionare. Metastazele tumorilor extrapulmonare în limfoganglionii mediastinali creează obstrucții în calea limfei pulmonare și se pot propaga pe cale limfatică retrogradă în plămîni, determinînd dezvoltarea unor carcinoze miliare de origine gastrică, pancreatică, ovariană etc. Procesul metastatic carcinomatos prinde unul sau mai mulți ganglioni, formînd o masă invadantă în organele vecine.

Tabloul clinic în faza inițială este discret sau absent. Semne de compresiune mediastinală apar doar în fazele foarte avansate. Evoluția este mai lentă decît a limfosarcoamelor.

La *examenul radiologic* aspectul este de adenopatie hilară pauciganglionară, mai frecvent unilaterală, cu caractere însă maligne (fig. 30.15).

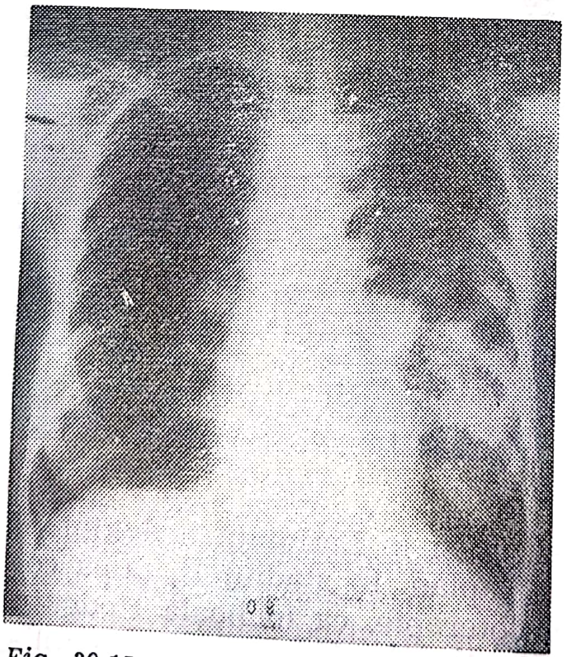


Fig. 30.15. — Metastaze ganglionare la nivelul hilurilor într-un caz de cancer gastric.

Diagnosticul complet necesită cercetarea și precizarea în detaliu a tumorii primare, ceea ce nu este întotdeauna posibil.

Tratamentul, limitat și paliativ, include radioterapia (metastazele sînt radiosensibile) și administrarea de citostatice. Hormonoterapia este indicată de mulți autori: hormoni masculini în doze forte la femeie în metastazele cancerului mamar, și estrogeni (50—100 mg zilnic) în metastazele cancerului prostatic.

TUMORILE MEDIASTINALE MALIGNE PROPRIU-ZISE

Reprezintă forma malignă a tumorilor benigne prezentate.

Clinic, se manifestă cu aceleași simptome, dar cu turnură malignă, iar radiologic nu se diferenţiază decît prin aspectul dinamicii în timp, care are caracter malign. În această grupă trebuie semnalate formele maligne ale timoamelor, disembrioamelor, guşei intratoracice, tumorilor de origine mezenchimală (liposarcoame, fibrosarcoame, condrosarcoame, mixosarcoame etc.), a tumorilor de natură nervoasă etc.

BIBLIOGRAFIE

Barcan Fl., Popescu P., Voicu Tr. — Diagnosticul radiologic în patologia organelor toracale, Ed. medicală, 1980.

Berceanu Şt. — Hematologia clinică, Ed. medicală, Bucureşti, 1977.

Bariéty M., Coury C. — Le Médiastin et sa pathologie, Ed. Masson, Paris, 1958.

Bruckner I., Anastasatu C. — Pneumologie, Ed. medicală, Bucureşti, 1965.

Bumbăcescu N., Cucu P., Caracaş A., Onofrei T. — Tumorile traheobronşice benigne, Ftiziologia, 1964, 13, 3, 229—251.

Daniello L. — Tumorile benigne pleuropulmonare şi mediastinale, în vol.: Probleme de patologie a aparatului respirator, Ed. medicală, Bucureşti, 1958.

Fraser R., Paré P. — Diagnosis of Diseases of the Chest, Ed. Saunders Co., Philadelphia, 1970.

Goia I., Daniello L., Hăngănuţ M. — Consideraţiuni asupra formelor pseudotumorale ale limfogranulomatozei maligne. Al II-lea Congres naţional asupra tuberculozei, Cluj, 1933.

Killian H. — Die Chirurgie des Mediastinum und des Ductus Thoracicus, Ed. Thieme, Leipzig, 1940.

Rusescu D. A., Prişcu R., Geormăneanu M., Stănescu V., Florea I. — Timusul, Ed. Academiei R.P.R., Bucureşti, 1964.

Schächter Abraham — Cercetări cu privire la diagnosticul şi etiologia bolii Hodgkin. Autoreferat de dizertaţie, 1963.

31.

BOLILE NETUMORALE ALE MEDIASTINULUI

În cadrul bolilor netumorale ale mediastinului se includ: 1) emfizemul, 2) hemomediastinul; 3) chilomediastinul; 4) deplasările mediastinului; 5) mediastinitele acute; 6) mediastinitele cronice.

1. EMFIZEMUL MEDIASTINAL

Emfizemul mediastinal este caracterizat prin prezența aerului în țesutul celular mediastinal.

A fost întrevăzut de Laennec, identificat în Franța în anul 1854, în Anglia în 1860, în Germania în 1888, iar la începutul acestui secol a fost bine studiat cu deosebire de pediatri.

Emfizemul mediastinal s-a constatat la toate vîrstele fiind ceva mai frecvent la bărbați decît la femei și constituie pe ansamblu una din formele rare ale patologiei umane.

Etiopatogenie. Cauzele emfizemului mediastinal sînt multiple și pot fi grupate (1) în:

1. Ruptură spontană de alveole, cu sau fără pneumotorax.
2. Perforația esofagului sau a arborelui bronhotraheal prin instrumente.
3. Traumatisme toracice, incluzînd și pe cele prin explozii.
4. Operații asupra mediastinului.
5 Manevre de decompresiune brușce cum sînt cele prin scufundare sau prin ieșirea din submersie.
6. Insuflație retroperitoneală sau pneumoperitoneală.
7. Infecții în mediastin, incluzînd și pe cele secundare bronșitelor sau pneumoniilor necrozante (de obicei în copilărie) care urmează tusei convulsive sau rujeolei.
8. Resuscitarea sau încercarea de a declanșa respirația la nou-născut.

Traumatismele toracice sînt cauza cea mai frecventă a emfizemului mediastinal. În traumatismele închise emfizemul mediastinal este cel mai obișnuit și poate fi determinat prin ruptură traheobronșică sau esofagiană (2). În cazul unei leziuni aeriene periferice, fenomenul se poate petrece printr-o supratensiune gazoasă intrapulmonară care provoacă o disecție interlobulară a parenchimului și aerul se propagă pe axul bronho-vascular și atinge hilul, de unde invadează mediastinul. Întrucît mediastinul comunică cu spațiul celular al gîtului și cu planul extrapleural, se înțelege că aerul mediastinal în distensie are o supapă de descărcare în aceste zone.

Traumatismele operatorii și instrumentale pot fi cauze ale emfizemului mediastinal. Sînt citate: traheotomiile, intervențiile pe faringe, chirurgia dentară sau tiroidiană, ruptura spontană a esofagului, a stomacului, perforația unui ulcer duodenal, pneumotoraxul spontan etc. Un loc particular se acordă crizelor subintrante de astm bronșic (3).

Emfizemul mediastinal idiopatic poate fi asemănat cu pneumotoraxul spontan și ar rezulta din ruptura unei bule de emfizem — malformație congenitală — sau prin fragilitatea alveolară consecutivă unor infecții sau intoxicații.

Ruptura unei caverne sau a unor bule de emfizem, conexe pleurei mediastinale simfizate, creează de asemenea posibilitatea trecerii directe a aerului în mediastin.

Emfizemul mediastinal care apare în cursul unei crize de rău astmatic sau după ruptura unei bule de emfizem pulmonar se poate instala pe cale interstițială, aerul propagîndu-se de-a lungul structurii bronhovasculare pînă la hil și apoi în țesutul mediastinal.

Morfopatologie. Structurile lax-conjunctive dintre căile bronșice, trahee și vasele mediastinului apar dilacerate de bule de aer, mai mult sau mai puțin localizate, uneori disecînd structurile învecinate. Mai rar, ruptura unor capilare conduce și la mici focare hemoragice, care coexistă cu infiltrațiile de bule de aer.

Tablou clinic. Simptomele sînt deosebite, în funcție de cauza care a generat apariția emfizemului mediastinal. În cazurile grave, posttraumatice sau postoperatorii, simptomele se instalează rapid. Apar durerea retrosternală, dispneea, cianoza, polipneea, dilatarea venelor gîtului, tirajul inspirator suprasternal, hipotensiune arterială pînă la șoc, tahicardie, anxietate și agitație. Deasupra furculiței sternale și în regiunile supraclaviculare, se percep la palpare crepitații subcutanate care progresează spre față. La auscultație se pot constata crepitații fine și superficiale sincrone cu bătăile inimii, în special, cu sistola. Dacă se asociază și o mediastinită, simptomele se îmbogățesc cu cele ale unei infecții severe, cu temperatură înaltă. În cazurile ușoare, care sînt apanajul, în special, al formelor *idiopatice,* simptomele se suprapun pe cele determinate de pneumomediastinul artificial în scop diagnostic (Bariéty și Coury). Simptomele sînt discrete sau absente. Dispneea este moderată și inconstantă. Tahicardia este moderată. Durerea este precoce, de intensitate medie și cu localizări variabile. Un semn important este reprezentat de dispariția matității precordiale.

Examenul radiologic (fig. 31.1) pune în evidență benzi clare, care conturează marginea dreaptă a cordului și limitele mediastinului, întinzîndu-se de la baza gîtului la diafragm. Se pun mai bine în evidență în diverse poziții oblice și de profil. Hiperclaritatea retrosternală care se întinde de la fanta lui Larrey pînă la orificiul cervico-toracic, cît și claritatea crescută retro-cardiacă, sînt semne care impun diagnosticul.

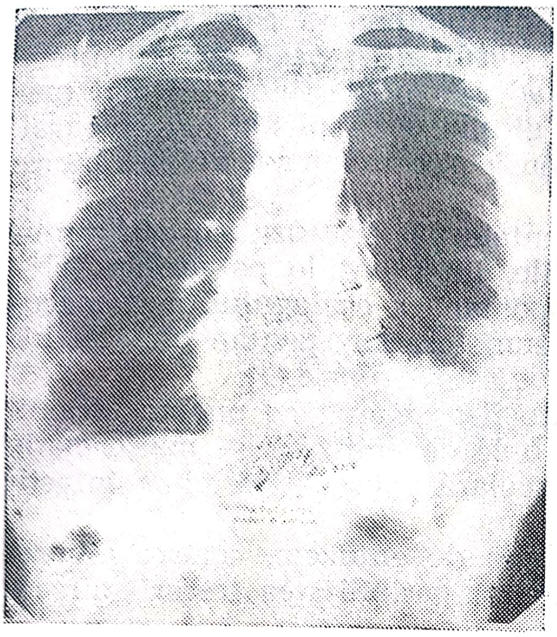


Fig. 31.1. — Emfizemul mediastinal — radiografie standard.

Evoluție. Emfizemul grav se poate termina cu decesul prin insuficiență cardio-respiratorie acută. Emfizemul benign poate fi rezorbit în cîteva zile.

Emfizemul subcutanat prezent în aproape toate cazurile este limitat, dar poate deveni în unele situații monstruos.

Pneumotoraxul spontan poate întovărăși emfizemul mediastinal pînă la 60% din cazuri (4). Apare mai mult în stînga și este redus ca volum.

Emfizemul mediastinal, posttraumatic sau consecutiv unei perforații traheale sau esofagiene, se complică cu o infecție a mediastinului, factor de mare gravitate.

Tratamentul urmărește în primul rînd să prevină sau să trateze șocul, să corecteze dezechilibrul electroliților și să mențină volumul și oxigenarea sîngelui. Se indică în mod obișnuit antibioticele. Prin incizii la baza gîtului, în spațiul suprasternal și fosele supraclaviculare, se urmărește, perforînd cele două aponevroze cervicale, să se ajungă în mediastinul superior, înaintea traheei și lateral esofagului pentru a se putea evacua aerul (fig. 31.2). Drenul nu permite să se acoleze buzele plăgii (2). În cazul asociației unui pneumotorax se efectuează drenaj aspirativ continuu în punga pleurală.

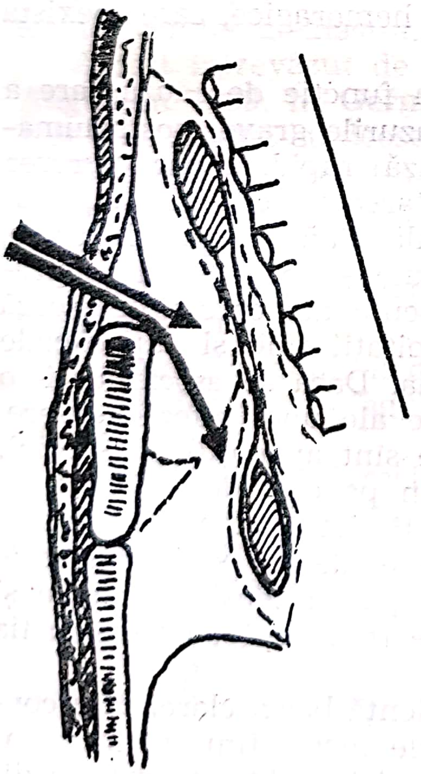


Fig. 31.2. — Decomprimarea chirurgicală a emfizemului mediastinal (după P. Razemon și M. Ribet).

În ruptura traheobronșică, traumatismul violent provoacă, de obicei, pneumotorax sau hemopneumotorax sub tensiune. Se va tenta bronhoscopia care rămîne elementul esențial de orientare diagnostică. Fisurile traheobronșice se pot rezolva fără intervenție chirurgicală. Rupturile au indicație operatorie necondiționată și cît mai rapid posibilă.

2. HEMOMEDIASTINUL

Sufuziunile sanguine în mediastin sînt de trei tipuri: 1) hematomul mediastinal difuz sau hemomediastinul; 2) hematomul mediastinal localizat în loja antero-superioară sau mai rar în mediastinul posterior; și 3) hematomul mediastinal circumscris sau pseudochistul hematic al mediastinului (3).

Etiologie. Traumatismul toracic și ruptura unui anevrism domină de departe cauzele hemomediastinului. Vascularizația bogată a mediastinului explică posibilitatea și frecvența hemoragiilor mediastinale, care, pot avea ca sursă: fracturi sternale sau vertebrale, ruperi venoase, smulgerea unei artere de calibru mic care poate determina acumularea unor cantități considerabile de sînge în mediastin (2).

Morfopatologie. Afectarea mediastinală descoperită intraoperator sau la autopsie depinde de cantitatea de sînge, infiltrată și de durata de la producerea hemoragiei și pînă la descoperirea ei; cu cît intervalul este mai mare, se pot observa mai largi remanieri celulare și fibroase perihematice. În leziunile proaspete, infiltrația hematică, cu sau fără cheaguri, acoperă ruptura vasculară, uneori acoperită de cheaguri; dilacerarea țesutului mediastinal este de intensitate variabilă; cînd hemoragia este mică și descoperirea tardivă se pot observa infiltrate reacționale, cu siderofagie sau țesut de granulație bogat siderofagic cu evoluție fibropară.

Tablou clinic. Ruptura aortică este mortală imediat, în 9 din 10 cazuri. Dacă moartea nu a survenit imediat, evoluția este în doi timpi (2): la început fisura subadventițială provoacă un hematom pariaortic cu o hemoragie secundară, care se instalează în cîteva ore sau zile sau organizarea unui fals anevrism disecant. Dacă diagnosticul poate fi rapid și precis făcut și tratamentul se face de către o echipă de chirurgie cardio-vasculară de înaltă tehnicitate, se poate oferi bolnavului o șansă de supraviețuire. La un rănit la care se suspectează un hemomediastin, trebuie luată în considerație posibilitatea efectuării unei angiografii și a circulației extracorporale.

Fisura aortică se localizează de obicei la istm. Fisura subadventițială poate fi fără răsunet radiologic, dar este urmată de un hematom pulsatil, care se poate constitui într-un fals anevrism sau se poate rupe secundar (fig. 31.3).

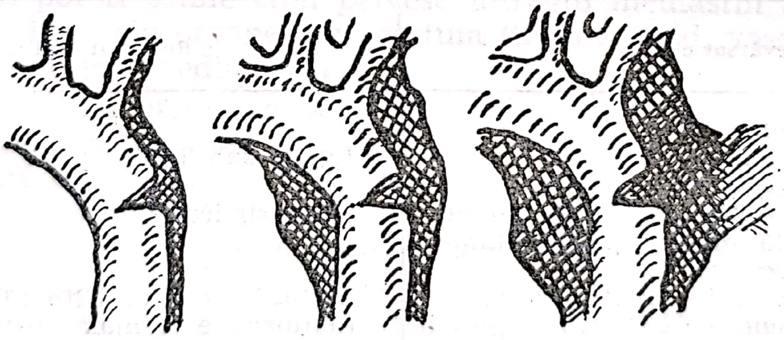


Fig. 31.3. — Stadiile evolutive ale hematomului periaortic: fisură subadventițială, hematom pulsatil și ruptură secundară (după P. Razemon și M. Ribet).

Hemomediastinul apare cel mai frecvent în traumatismele rutiere. Cel mai adesea este o descoperire radiologică în contextul unui traumatism și care se traduce printr-o lărgire a mediastinului. Bolnavii semnalează dureri intense, profunde cu iradieri rahidiene. În cîteva ore sau zile se instalează dispnee inspiratorie cu tiraj, disfonie și disfagie. Uneori pot apărea semne de compresiune a venei cave, a bronhiilor și arterei pulmonare sau un sindrom Claude Bernard-Horner. Rareori se poate asocia fie un emfizem mediastinal fie un pneumotorax stîng. La examenul fizic se constată frecvent un suflu sistolic subclavicular stîng, diferențe de tensiune arterială între membrul superior și inferior, variații importante de tensiune arterială cu schimbarea poziției, sau după drenajul aspirativ.

La examenul radiologic se constată o opacitate omogenă cu limitele externe verticale și nete, ocupînd mediastinul superior. Alteori opacitatea este ovoidă și mai puțin net delimitată lateral. Sandor (5) afirmă că deplasarea spre dreapta a traheei și a esofagului ar pleda pentru ruptura de aortă.

Tratamentul. Diagnosticul precoce și cert impune toracotomia urmată de tehnici chirurgicale cardio-vasculare de înaltă specialitate adaptate leziunii primare.

3. CHILOMEDIASTINUL

Revărsarea chilului în mediastin fără ruptură pleurală este o situație de excepție (2, 3). Chilomediastinul, ca și chilotoraxul sînt în primul rînd o consecință a traumatismelor toracice penetrante sau nu, a intervențiilor chirurgicale pe organele toracice și în special mediastinale, a tumorilor maligne, a unor eforturi care prevăd extensia mare a trunchiului. Mai devreme sau mai tîrziu chilomediastinul se transformă în chilotorax prin efracția pleurei (6).

Tablou clinic. Cînd chilomediastinul este abundent apar unele semne clinice care pot merge pînă la insuficiență respiratorie.

Pentru a face diferența între revărsatele chiloase și cele chiliforme Even (citat de 2) le distinge după criteriile redate în tabelul I.

Tabelul I

Revărsat chilos	Revărsat chiliform
Criterii constante:	
Lipide peste 3 g‰ (20—30 g ‰)	Lipide sub 3 g‰
Trigliceride: 80—100% din lipide (picături la microscop și chilimicroni la electroforeză)	Fără trigliceride
Testul la coloranții lipofili pozitivi	Testul la coloranții lipofili negativi
Limfografie anormală	Limfografie normală
Criterii inconstante:	
Lăptos sau lactescent	Lactescent sau opalescent
Adesea abundent	Adesea puțin abundent
Recidivant rapid	Recidivant lent
Densitate peste 1,012	Densitate sub 1,012
Coagulează lent	Nu coagulează
Formulă limfocitară	Formulă necaracteristică
Se clarifică cu eter	Nu se clarifică cu eter
Conține mai puțin de 0,5 g‰ fosfolipide	Conține între 0,5—2 g‰ fosfolipide

Cu timpul starea generală se alterează prin pierderile limfatice.

Limfografia este metoda de bază prin care se pot evidenția breșa limfatică și unele detalii: întreruperea parțială sau totală, sediul fistulei și dispariția anatomică a căilor limfatice mediastinale.

Tratamentul se confundă cu cel al chilotoraxului.

4. DEPLASĂRILE MEDIASTINULUI

Mediastinul poate suferi deplasări parțiale sau totale, unele cu tulburări consecutive de statică a organului respectiv, sub influența forțelor de atracție sau pe propulsie dintr-un hemitorace sau altul (7).

Deplasările mediastinului sînt descrise (3) în mod didactic, deși ele se intrică cel mai adesea, sub următoarele forme: 1) deviațiile și herniile mediastinului; 2) balansul pendular al mediastinului; 3) flotarea mediastinului.

Deviațiile și herniile mediastinului sînt generate de aceleași cauze: dezechilibru între forțele celor două hemitorace în prezența unui mediastin elastic și suplu, care determină apariția simultană a devierii mediastinului de la poziția normală, cu sau fără hernierea plămînului controlateral.

Deplasările mediastinului se pot produce prin: a) împingerea datorită: revărsatelor pleurale abundente, a unui pneumotorax spontan sau traumatic cu presiuni pozitive, tumorilor masive unilaterale pulmonare, bulelor de emfizem gigante, herniilor diafragmatice mari, paraliziilor de frenic, traumatismelor toracice etc.; b) atracție, datorită: fibrozelor pulmonare, pahipleuritelor masive, atelectaziilor, sindroamelor de hipoventilație din stenozele parțiale bronșice, pneumonectomiilor etc.

Deplasările pot fi totale cînd privesc întregul mediastin sau parțiale cînd se referă la unele organe ale acestuia (trahee, cord, vase mari, esofag etc., sau la etajele mediastinului.

Herniile se pot instala independent de deplasări dar cel mai adesea apar concomitent cu aceastea. Herniile se realizează la nivelul zonelor de slabă rezistență din regiunea retrosternală constituind herniile antero-superioare, prin punctele retro-esofagiene și sub azygos în herniile postero-inferioare; rareori hernierea se produce prin zona supraazygos în herniile postero-superioare.

Tablou clinic. Semnele clinice sînt absente sau foarte discrete și nesemnificative (ușoară jenă retrosternală și dispnee.)

Examen radiologic. Deplasările se surprind ușor prin examenele radiologice de rutină. Herniile apar ca zone clare semilunare sau ca niște lentile convexe, cu concavitatea spre plămînul spre care se face hernierea. Zona de hipertransparență se suprapune peste mediastin sau îl depășește de partea controlaterală (fig. 31.4 a și 4 b). Herniile pleuropulmonare se măresc în inspir și se micșorează în expir, comportare inversă cu cea a herniilor pleurale (gazoase) constituite în cadrul pneumotoraxului. Tomografiile frontale în inspir și expir forțat dau informații mai precise. Radiografiile din profil evidențiază claritatea retrosternală mărită.

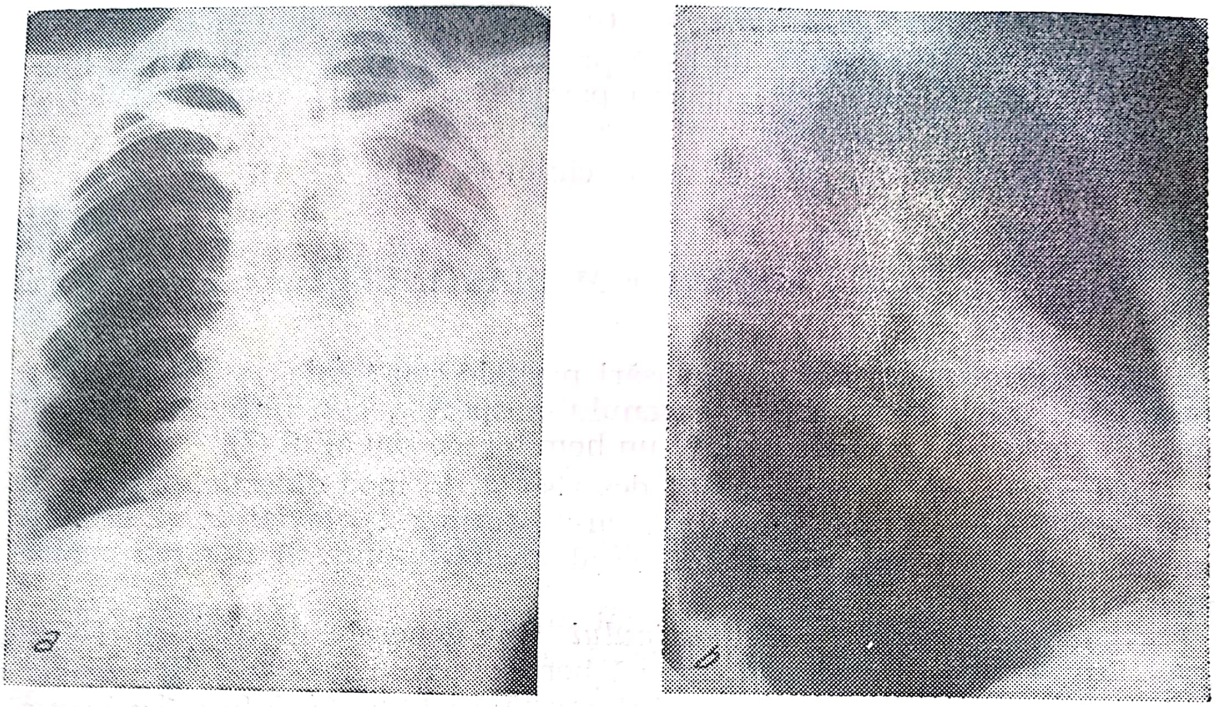


Fig. 31.4. — Deplasarea mediastinului:
a — radiografie de față; *b* — radiografie de profil.

Bronhoscopic se constată deviația arborelui bronșic, iar bronhografia arată deplasarea arborelui bronșic de partea controlaterală.

Balansul pendular al mediastinului reprezintă o mișcare pendulară a mediastinului avînd punct fix polul superior al acestuia, ritmată de actul respirator. Deplasarea mediastinului în timpul inspirului se efectuează către hemitoracele unde este cea mai mare presiune diferențiată intrapleurală (3).

Etiologia este asemănătoare cu cea a herniilor. Dintre cauzele mai importante amintim: stenoza bronșică care cheamă mediastinul (semnul lui Holzknecht); acesta poate fi pus uneori în evidență prin inspiruri scurte și forțate (semnul prizei de tutun a lui Hitzenberg); revărsatul pleural balansează mediastinul de partea sa, în inspir; pneumotoraxul de asemenea balansează mediastinul către acesta.

Balansul mediastinal se poate diagnostica și studia numai cu ajutorul examenului radiologic (radioscopie, radiografii în inspir și expir profund, radiokimografie și radiocinematografie).

Flotarea mediastinului se întîlnește în plăgi ale peretelui, paralizii de frenic, imediat după unele toracoplastii lărgite. Deplasarea mediastinului este bruscă, cu deplasarea și uneori torsionarea cordului și vaselor mari și se face în sens invers decît în balansul mediastinal. Fenomenul este extrem de rar în condițiile actuale de intervenții pe torace, costatîndu-se doar în traumatismele mari ale toracelui. Tulburările funcționale pot fi deosebit de grave și constau în: tahicardie, aritmii, creșterea presiunii venoase, diminuarea debitului cardiac și insuficiență cardiacă acută.

5. MEDIASTINITELE ACUTE

Mediastinitele acute sînt infecţii acute ale spaţiului celular mediastinal.

Etiologie. Cele mai frecvente cauze ale inflamaţiilor acute ale mediastinului sînt complicaţiile traumatismelor (plăgi, rupturi, corpi străini), ale esofagoscopiei şi a operaţiilor pe esofag (1, 2, 3). Mai sînt incriminate şi traumatismele toracice care lezează esofagul sau bronhiile, perforaţiile esofagiene prin corpi străini sau substanţe caustice, rupturi spontane de esofag, eroziuni ale esofagului, traheei şi bronhiilor secundare neoplaziilor, infecţii consecutive operaţiilor pe inimă, leziuni ale traheei după pneumonectomii sau operaţii pe trahee, pneumonii necrozante la copii (1).

Morfopatologie. Leziunile de mediastinită acută pot prezenta mai multe faze, în funcţie de intervalul scurs de la producerea reacţiei inflamatorii şi pînă la descoperirea ei (chirurgicală sau autopsică). La început, apar infiltraţii foarte bogate în granulocite în jurul zonei de comunicare cu leziunea cauzală adesea cu necroza purulentă a infiltratului. Infiltraţia granulocitară, purulentă sau nu, interesează toate structurile învecinate leziunii primare, le disociază şi uneori le afectează din afară înăuntru. Dacă intervalul de timp scurs pînă la descoperirea leziunii este mai lung, se poate observa şi o delimitare reacţională a infiltraţiei, prin intervenţia elementelor mezenchimale locale şi de aport sanguin, pînă la formarea unui ţesut de granulaţie. Această reacţie depinde şi de virulenţa agenţilor patogeni.

Tabloul clinic este aproape acelaşi, indiferent de cauza care a determinat mediastinita acută şi este dominat de un tablou grav de toxiinfecţie, cu stare de şoc: febră, frisoane, adinamie, dispnee marcată, cianoză şi dureri retrosternale cu iradiere spre gît, spre regiunea scapulară sau epigastrică. Uneori apare disfagia cu vărsături dureroase. Rareori se instalează paralizii ale recurentului sau frenicului. Apariţia unui emfizem mediastinal şi/sau subcutanat uşurează diagnosticul.

Examenul radiologic arată o lărgire a mediastinului, în special în regiunea hilară şi subhilară, cu limitele laterale estompate (fig. 31.5). Concomitent pot apărea revărsate pleurale sau piopneumotorax cu sau fără constituirea unor focare supurative pulmonare.

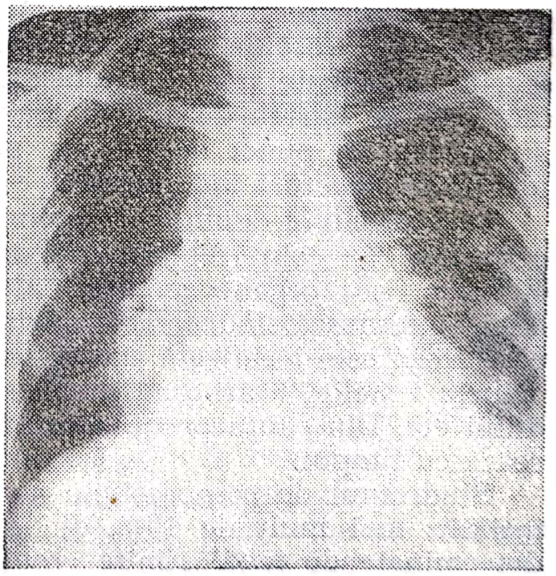


Fig. 31.5. — Mediastinită acută, radiografie standard.

Terapia intensivă medicală şi intervenţia chirurgicală se completează reciproc pe întreaga perioadă de la diagnostic la vindecare. Concomitent, rapid şi energic se acţionează pe baza următoarelor principii: 1) punerea în repaus a esofagului lezat după dictonul *nimic pe gură;* 2) alimentaţie exclusiv parenterală; 3) lupta împotriva infecţiei (antibiotice masiv), a șocului și a insuficienței cardio-respiratorii; 4) drenajul mediastinului și a pleurei, dacă este cazul și în sfîrșit; 5) obturarea rupturii esofagiene (după 6—10 ore de a accident), care este de fapt baza tratamentului.

6. MEDIASTINITELE CRONICE FIBROASE

Fibroza progresivă a țesutului mediastinal caracterizează mediastinita cronică. Frecvența bolii este de aproximativ 3% din totalul sindroamelor mediastinale.

Etiopatogenie. La sîrșitul secolului trecut mediastinita cronică era considerată aproape exclusiv de natură tuberculoasă sau sifilitică. Într-o serie de 9 cazuri operate, numai în 3 s-a putut preciza o etiologie tuberculoasă; în celelalte, leziunile de fibroză erau atît de avansate, încît nu mai existau elemente de specificitate care să permită o precizare etiologică (9). Actualmente în etiopatogenie o atenție deosebită este acordată mecanismelor imune. Fibrozele mediastinale ca și cele retroperitoneale au trăsături comune cu fibrozele din tiroiditele lui Riedel, cu pseudotumorile orbitale, cu boala lui Dupuytren, cu boala lui Peyronie etc. Fibroza care se declanșează în mediastin, ca și în retroperitoneu poate să reprezinte un răspuns la o mare varietate de stimuli: infecțioși, toxici, traumatici sau imunologici. Cu toate cunoștințele actuale în fibrozele mediastinale rămînem încă în domeniul căutărilor (8). Unii (1) afirmă că mediastinita cronică poate urma unei mediastinite acute de cauze diferite, poate surveni după infecții pulmonare sau poate fi consecutivă unei infecții granulomatoase a ganglionilor mediastinali.

Morfopatologie. Mediastinita cronică este descoperită de cele mai multe ori în materialele operatorii sau de autopsie, fragmentele extrase prin mediastinoscopie nu pot examina de obicei întregul proces. Leziunile de fibroză sînt mai mult sau puțin extinse, uneori limitate capsular, cu aspect pseudotumoral; examenul histopatologic revelează faza evolutivă, adesea granulomatoasă nespecifică, cu macrofage, celule gigante de corp străin, fibrocite, vascularizație variabilă, microfocare granulocitare, fibre colagene hialinizate sau nu. Mediastinitele circumscrise limitate sînt situate mai ales pe partea dreaptă a traheei sau la bifurcația traheobronșică și au adesea un punct de plecare ganglionar, uneori fără a se mai putea identifica structura ganglionară.

Tabloul clinic depinde ca polimorfism și severitate de extinderea procesului și de cointeresarea mai mult sau mai puțin importantă a unor structuri sau organe mediastinale. În numeroase cazuri, mediastinitele cronice mimează sindroamele mediastinale prin compresiune tumorală. Fie că fibroza este localizată sau difuză, ea determină în timp constricția sau ocluzia venelor, a arborelui traheobronșic, a esofagului, nervilor, pericardului etc. Din cauza progresiunii lente a fibrozei, tabloul clinic se conturează cu timpul.

Sindromul de compresiune a venei cave superioare este cel mai des întîlnit: mai mult de 10% din sindroamele venei cave superioare sînt determinate de mediastinite cronice și 2/3 din mediastinitele cronice se manifestă cu acest sindrom (2). Tabloul clinic se instalează lent, cu perioade de remisiune la început, dilatarea venelor sublinguale și ale fundului de ochi putînd fi deosebit de utile pentru orientarea diagnosticului. Cu timpul, staza se instalează și dilată toate venele capului, gîtului și membrelor superioare. La față și gît apar transpirații caracteristice (8), mai evidente cînd bolnavul se apleacă sau se redresează. Transpirația pleoapelor și edemul subconjunctival sînt adesea prezente. Alte simptome și semne întîlnite sînt: presiunea toracică, cefaleea, dispnee, epistaxis, tuse, disfagie intermitentă, paralizia frenicului și recurentului. Durata afecțiunii este de cîteva luni pînă la 20 de ani (2).

Constricția venei cave inferioare se poate instala în urma unui proces fibrozant care cuprinde pericardul și se traduce prin apariția unui sindrom Pick.

Mai rar pot apărea stenoze ale venelor pulmonare, cu o simptomatologie similară stenozei mitrale sau a unei tumori a atriului stîng. Diagnosticul se precizează prin cateterism cardiac și angio-cardio-pneumografie.

Cînd mediastinita cronică se instalează concomitent cu fibroza retroperitoneală apar și semne urinare de hidronefroză bilaterală prin compresiune ureterală.

Examenul radiologic pune în evidență lărgirea umbrei mediastinului, mai evidentă în partea superioară și cu delimitare mai estompată a mediastinului inferior. În formele circumscrise se constată opacități localizate sau imagini pseudotumorale. Pe radiografiile de profil nu se mai evidențiază spațiile clare pre- și retrocardiace. Tomografiile pot descoperi adenopatii, deformații traheobronșice și esofagiene, care pot fi confirmate mai precis prin bronhografii și examen baritat al esofagului.

Prin pneumomediastin se constată diverse aderențe și absența clarităților obișnuite ale unui pneumomediastin normal. Un semn important (3) se referă la presiunea crescută necesară pentru a determina o insuflație redusă, de aproximativ 500 ml aer.

Cavografia, urmată de angiopneumografie, este indispensabilă pentru tratamentul chirurgical, cînd se suspectează o obstrucție venoasă. Se recomandă să se evite injectări brutale ale substanței de contrast și utilizarea heparinei la sfîrșitul examenului pentru prevenirea unei tromboze secundare.

Flebografia pune în evidență locul și forma obstrucției cît și derivațiile pe care le generează obstrucția.

Tratament. Instituirea unui tratament corect impune cunoașterea formei și cauzei mediastinitei.

Tratamentul medical are un rol restrîns și poate da un oarecare rezultat în mediastinitele inflamatorii, cînd se cunoaște germenul, prin administrare de antibiotice sau tuberculostatice. Asupra trombozelor venoase se poate acționa prin heparină și dicumarinice. Radioterapia antiinflamatorie și corticoterapia sînt inoperante. Tratamentul chirurgical poate fi util în formele pseudotumorale, circumscrise. Mediastinitele cronice supurate difuz, cu pungi anfractuoase, se pretează greu la drenaj.

Mediastinitele scleroase (cu obstrucții esofagiene sau pe sistemul venos) sînt deosebit de greu de abordat și rezolvat prin tehnicile chirurgicale actuale. Din aceste motive tratamentul stricturii esofagului se realizează mai ales prin dilatații. Obstrucția venei cave superioare necesită intervenții chirurgicale adoptate situației.

32.

BOLILE PERETELUI TORACIC

În descrierea bolilor peretelui toracic, se omit deliberat bolile pielii și ale țesutului subcutanat, ele fiind comune regiunii toracice și celorlalte regiuni ale corpului.

În schimb, își găsesc locul în acest capitol defectele de dezvoltare și deformațiile peretelui toracic, patologia infecțioasă și tumorală a peretelui toracic, incluzînd și pe cea a sînului, precum și sindroamele de compresiune vasculo-nervoasă ale defileului toraco-brahial.

Anomaliile congenitale ale musculaturii toracice sau coastelor au semnificație funcțională minoră și nu implică o atitudine terapeutică activă; așa sînt: hipoplaziile musculare, absența completă sau parțială a uneia sau mai multor coaste, existența (de altfel foarte rară) a unor coaste supranumerare, cu excepția coastelor cervicale, care condiționează frecvent sindromul de compresiune vasculo-nervos menționat.

Oprirea dezvoltării sternului, cu separarea sa completă sau parțială pe linia mediană și ectazia cordului, sînt asociate frecvent cu defecte de dezvoltare ale porțiunii anterioare a diafragmului și peretelui abdominal anterior, precum și cu anomalii intracardiace (de obicei defectul septal interventricular și anevrismul ventriculului stîng). Aceste malformații sînt rareori compatibile cu viața, chiar după operații complexe, care au încercat să corecteze anomaliile de dezvoltare menționate.

Malformațiile peretelui toracic cele mai des întîlnite sînt toracele în pîlnie (mai frecvent) și toracele în carenă (mai rar), a căror etiopatogenie a fost mult timp controversată, incriminîndu-se rahitismul, existența unui ipotetic ligament xifoido-vertebral etc. În prezent, mecanismul etiopatogenic al acestor malformații a fost elucidat și este unanim acceptat că ele sînt determinate de o discondroplazie, anomalie de creștere și dezvoltare a cartilajelor costale, începînd de obicei cu al 3-lea cartilaj costal și interesîndu-le pe toate celelalte pînă la rebordul costal inferior.

Descris pentru prima oară de Bauhinus în anul 1600, toracele în pîlnie (pectus excavatum) este relativ rar (între 0,5—1% din totalul populației), cu o frecvență de 2—3 ori mai ridicată la bărbați decît la femei. De cele mai multe ori asimptomatic, poate determina uneori tulburări respiratorii sau cardiace, mai ales atunci cînd sternul este puternic înfundat. Pîlnia sternocondrală are de obicei o poziție inferioară, interesînd mai ales porțiunea distală a sternului și poate fi uneori asimetrică, de partea dreaptă sau de cea stîngă, însă întotdeauna cu axul mare al pîlniei vertical. Gravitatea afecțiunii este apreciată de obicei după cantitatea de lichid pe care o poate cuprinde pîlnia sternală (între 25—200 cm^3). În realitate, nu există o relație directă între dimensiunea pîlniei toracice și prezența sau severitatea tulburărilor funcționale cardio-respiratorii. De cele mai multe ori, suferința psihică a acestei deformații inestetice prevalează asupra tulburărilor organice, mai ales la femei.

Toracele în carenă (pectus carinatum) realizează deformația cu proeminența anterioară a sternului, contrarie toracelui în pîlnie. Mai rar decît toracele în pîlnie, toracele în carenă recunoaște același mecanism etiopatogenic, al discondroplaziei.

Tratamentul malformațiilor condrosternale descrise este întotdeauna chirurgical; tratamentele conservatoare, inclusiv gimnastica medicală, rămîn întotdeauna fără rezultate.

Pentru corecția toracelui în pîlnie și în carenă s-au descris peste 40 de tehnici operatorii, demonstrînd prin însăși multitudinea lor eficiența discutabilă a tehnicilor aplicate pînă la înțelegerea etiopatogeniei malformației. Tehnicile chirurgicale actuale realizează corecția funcțională și estetică în aproape totalitatea cazurilor, iar școala de chirurgie românească (Carpinișan, Zitti, Coman, Stan, Micu etc.) a adus contribuții semnificative la perfecționarea tehnicii operatorii de sternocondroplastie. Ea constă în rezecția bilaterală subpericondrală a cartilajelor costale (pericondrul este întotdeauna păstrat cu grijă pentru a reface un plastron rigid), începînd de la cartilajul 3 costal pînă la rebord, cu secțiunea transversală a tăbliei externe a sternului la nivelul deformației maxime, redresarea sternului și contenția lui cu lamă metalică (din oțel inoxidabil), fixată la capetele anterioare ale coastelor 3 (sau 4). Lama metalică este extrasă printr-o mică incizie unilaterală după un interval de aproximativ 6 luni, cînd s-a terminat refacerea unui plastron rigid la nivelul pericondrului cartilajelor costale extirpate, iar sternul s-a fixat definitiv în poziție corectă.

Tratamentul chirurgical al toracelui în carenă se realizează printr-o tehnică similară de sternocondroplastie, care extirpă subpericondral cartilajelor costale pe aceeași întindere ca pentru toracele în pîlnie. Pentru corecția toracelui în carenă, contenția cu lamă metalică nu mai este întotdeauna necesară. Situarea sternului în poziție normală se realizează de obicei numai prin rezecția cartilajelor costale, eventual completată cu incizia tăbliei externe a sternului la joncțiunea manubrio-sternală, la nevoie chiar cu rezecția porțiunii inferioare a sternului și osteosinteza apendicelui xifoid la corpul sternal.

Simplitatea evoluției postoperatorii după tehnicile actuale de sternocondroplastie, absența complicațiilor și rezultatele foarte bune obținute, au permis extinderea indicațiilor chirurgicale chiar numai pe criteriul estetic, în absența tulburărilor cardio-respiratorii. Pentru considerente de același ordin estetic, operația se practică la femei prin incizie submamară, mascată de sîni în poziție verticală (la bărbați se preferă practicarea operației prin două incizii latero-sternale verticale).

Infecțiile peretelui toracic pot interesa regiunea subpectorală sau subcapulară, abcesele acestor teritorii fiind de obicei determinate de infecții de vecinătate (axială, coaste, pleură). Puncția abcesului precizează diagnosticul și orientează tratamentul antibiotic în funcție de antibiogramă, după drenajul lor chirurgical. El este efectuat pe marginea laterală a marelui pectoral pentru abcesele subpectorale, pe linia axilară posterioară sau interscapulo-vertebral pentru cele subscapulare.

Infecțiile coastelor și cartilajelor costale se întîlnesc sub forma osteitei costale și condritei, de cele mai deseori posttraumatice, traumatismul operator ocupînd primul loc în patologia condritei.

Ablația chirurgicală a coastei interesate de procesul osteitic se practică sub protecție antibiotică. Absența vascularizației cartilajelor costale face orice tratament general inutil, singurul tratament al condritei fiind constituit de extirparea cartilajului bolnav. Este de menționat că însăși procesul inflamator îmbracă un caracter particular în cazul condritei, lipsa de vascularizație a țesutului cartilaginos conducînd la erodarea progresivă a cartilajului, fără manifestări locale obișnuite infecției țesuturilor vascularizate. În schimb, condrita este însoțită de dureri disproporționat de mari în raport cu sărăcia manifestărilor locale, ele fiind simptomul cel mai caracteristic.

Tumefacția dureroasă, dar neinfecțioasă a cartilajelor costale este cunoscută sub numele de sindrom Tietze care l-a descris pentru prima oară în anul 1921. Ea interesează una sau mai multe cartilaje costale, cel de-al doilea cartilajiu fiind cel mai des afectat. Boala apare spontan, fără cauză aparentă și dispare fără tratament (Karon). Cu toate acestea, leziunea pare să beneficieze de corticoterapie. Problema cea mai dificilă este cea a diagnosticului diferențial cu un condrosarcom în fază incipientă, ceea ce i-a condus pe Beck și Berkheiser să recomande extirparea chirurgicală precoce a cartilajului costal tumefiat (6).

Patologia tumorală a peretului toracic este cea mai bogată și mai caracteristică acestei regiuni, mai ales prin frecvența ridicată a cancerului de sîn.

Patologia tumorală este cea mai importantă, dar nu singura care afectează glanda mamară. Dintre *anomaliile congenitale ale sînului* se menționează amastia (absența congenitală a sînului) și athelia (lipsa mamelonului), de obicei asociate altor malformații congenitale. Amastia și athelia sînt mai frecvent unilaterale și întîlnite mai ales la femei. Din contra, polimastia (existența unor mamele supranumerare) este mai frecventă la bărbați, ca și polithelia (mameloane supranumerare fără glandă). Interesul lor constă în posibilitatea dezvoltării la acest nivel a unor procese patologice (mastite, boală fibrochistică, tumori maligne) într-un procent mai ridicat chiar decît în mamela obișnuită.

Dintre *anomaliile cîștigate*, se descriu: atrofia glandei mamare, malformațiile mamelonului (aplatizare, ombilicare, invaginare), ginecomastia (hipertrofia sînului la bărbat).

Dintre afecțiunile inflamatorii ale sînului, cea mai frecventă este mastita acută (infecția acută a țesutului glandular), întîlnită de obicei în perioada lactației, dar și la pubertate (de obicei traumatică și mai frecventă la băieți) sau chiar la nou-născut.

Mastitele cronice îmbracă uneori forme tumorale, care creează dificultăți de diagnostic diferențial. Mastita cronică (abcesul cronic al sînului) se prezintă sub forma unui nodul intramamar imprecis delimitat, cu pereți groși și o cavitate mică centrală, conținînd o cantitate redusă de lichid purulent sau sanguinolent. Tratamentul său este chirurgical și constă în extirparea abcesului și a țesutului mamar care-l înconjură, interesat de procesul inflamator (sectorectomie mamară).

Mastita tuberculoasă poate fi primitivă (excepțională) și mai des secundară unui proces tuberculos al peretelui toracic (osteită costală), care invadează sînul.

Galactocelul este o afecțiune la granița între procesele inflamatorii și cele tumorale ale sînului, care se dezvoltă în cursul lactației (sau sarcinii), este de obicei voluminos și conține întotdeauna lapte în diferite grade de alterare. Simptomul cel mai caracteristic, pe lîngă prezența tumorii, este secreția de lapte prin mamelon. Tratamentul constă în întreruperea lactației și extirparea chirurgicală a procesului.

Tumorile benigne ale sînului cel mai frecvent întîlnite sînt, în ordinea descrescîndă a frecvenței: mastoza sclerochistică, fibro-adenomul și papilomul intracanalicular.

Mastoza sclerochistică (Boala lui Reclus) poate fi localizată la unul singur sau la ambii sîni și poate îmbrăca trei aspecte: tumoral, în placard sau difuz. Deoarece cancerul mamar apare de zece ori mai frecvent la femeile cu această afecțiune, mastoza sclerochistică este considerată ca o stare precanceroasă. Boala este de obicei asimptomatică, dar examenul obiectiv prin palparea sînului decelează existența chisturilor intramamare la cel puțin jumătate dintre femeile peste 40 de ani. Bilateralitatea frecventă a afecțiunii ușurează diagnosticul. Tratamentul este de obicei conservator (hormonal: inhibitori ai prolactinei, cum este dibromoergocriptina), dar forma tumorală obligă deseori la extirparea leziunii, în scopul examenului histopatologic și diagnosticul diferențial cu neoplasmul de sîn.

Fibroadenomul mamar este întîlnit mai ales la femeile tinere, are patogenie estrogenică și localizare de obicei unilaterală. Tumoarea este întotdeauna încapsulată, ceea ce ușurează enucleerea sa chirurgicală, are consistență dură și formă rotundă, fiind situată de obicei în cadrul superior și extern al glandei mamare. Există și forme extinse, bilaterale și difuze, conducînd la hipertrofie mamară, cu dimensiuni uneori monstruoase. Fibroadenomul mamar prezintă și el un potențial ridicat de malignizare, ceea ce i-a determinat pe unii autori să-l încadreze printre bolile precanceroase.

Papilomul intracanicular este o tumoare la limita între benignitate și malignitate, manifestată clinic printr-o secreție mamară uneori sero-citrină, dar mai frecvent hemoragică. Dimensiunile tumorii sînt la început atît de mici (diametrul de aproximativ 1 cm) încît nu este decelabilă la palpare, dar cu timpul își manifestă caracterul invaziv și limfotrop, cu extensie la ganglionii axilari. Tratamentul este întotdeauna chirurgical și constă într-o sectorectomie mamară cu examen histopatologic extemporaneu și extinderea rezecției mamare în eventualitatea depistării celulelor maligne.

Neoplasmul mamar ocupă în prezent primul loc între toate celelalte localizări canceroase la femei. În lumina acestei realități, orice tumoare mamară, indiferent de forma, localizarea și simptomatologia ei (inclusiv cele asimptomatice) justifică explorarea minuțioasă a sînului (mamografie, termografie cutanată, puncția-biopsie sau biopsia chirurgicală cu examen extemporaneu) care va stabili conduita terapeutică corespunzătoare. Atitudinea menționată este cu atît mai justificată, cu cît rezultatele tardive sînt strict dependente de precocitatea diagnosticului și a tratamentului: 90%—100% supraviețuiri tardive peste 5 ani în cancerele operate și tratate în stadiul I, 50% supraviețuiri după 5 ani în cancerele din stadiul II, sub 10% în cancerele depășind aceste stadii.

Neoplasmul mamar este de obicei unilateral, mult mai rar bilateral (simultan sau succesiv), localizat în mai mult de 50% din cazuri în cadranul supero-extern al glandei sau în prelungirea sa axilară. Deși se apreciază că vîrsta de predilecție este între 40 și 60 ani, există o tendință manifestă de extindere a bolii la toate vîrstele. Mult mai rar el poate apărea și la bărbați. Alături de factorii carcinogenetici comuni tuturor localizărilor canceroase (genetici, virali etc.), în etiopatogenia cancerului de sîn intervine și un factor hormonal, hormonii estrogeni avînd un rol ce pare demonstrat. Acest fapt condiționează și strategia terapeutică, care implică, pe lîngă extirparea glandei mamare, castrarea chirurgicală (sau radioterapică) a bolnavei, ooforectomia influențînd favorabil nu numai evoluția tumorii primitive, dar și pe cea a metastazelor. Unii autori acordă o semnificație atît de mare hormono-dependenței neoplasmului mamar, încît recomandă completarea mastectomiei și ooforectomiei cu suprarenalectomia și hipofizectomia, pentru a anula secreția estrogenilor suprarenali, comandată de hipofiză după practicarea ooforectomiei. În lumina tratamentelor moderne ale cancerului de sîn, această mutilare endocrină pare în prezent abuzivă și a fost abandonată de majoritatea autorilor.

Particularitățile individuale de evoluție și simptomatologie a cancerului de sîn fac dificilă descrierea unui tablou clinic caracteristic afecțiunii, cu atît mai mult cu cît, la fel ca toate celelalte localizări neoplazice, cancerul de sîn are o lungă perioadă de evoluție preclinică, care se întinde pe foarte mulți ani.

Debutul clinic este, în aceste condiții, în realitate tardiv, iar cînd apar semnele clasice de capitonaj, godeu, coajă de portocală etc., cancerul se află într-un stadiu avansat. Există și o formă foarte gravă de cancer mamar, cu evoluție rapidă și simptomatologie zgomotoasă: mastita carcinomatoasă (Klotz-Wolkmann). Situația cea mai favorabilă constă în depistarea prin palpare (eventual prin autoexaminare sistematică) a unui nodul mamar asimptomatic, care, atunci cînd are un diametru de aproximativ 1 cm, este rareori însoțit de invazia limfoganglionară axilară. Diagnosticul precoce al bolii este favorizat de utilizarea unor metode moderne de investigație paraclinică, pe primul plan mamografia și termografia cutanată, la care se pot adăuga: galactoforografia, pneumomastografia, xerografia, radiofosfocaptarea, limfografia etc.

În evoluția cancerului mamar se pot distinge: o etapă de extensie locală, cu invazia progresivă a glandei, extensia spre suprafață conducînd la ulcerația pielii; ea este urmată de extensia regională pe cale limfatică, cu invazia grupurilor limfoganglionare axilare, supraclaviculare și mamare interne. Obiectivul extirpării chirurgicale a tuturor grupelor limfoganglionare invadate neoplazic a condus la operații de mare amploare, dintre care cea care a dominat chirurgia cancerului mamar aproape 100 de ani este operația Halsted (1894). Obiectivul radicalității oncologice a condus uneori la operații supraradicale mutilante, cum a fost dezarticulația interscapulo-mamo-toracică, astăzi total abandonată.

Extensia la distanță a cancerului mamar se manifestă prin metastaze, localizările metastatice cele mai frecvente fiind pleuropulmonare, osoase, hepatice etc. Ele semnează inoperabilitatea și întunecă fatal prognosticul bolii.

Clasificarea stadială a neoplasmului mamar constituie un ajutor prețios pentru un plan terapeutic corect. Ea este cunoscută sub denumirea de clasificare TNM (T=tumoare primitivă; N=ganglioni limfatici regionali axilari și supraclaviculari; M=metastaze la distanță). Pentru cancerul mamar, stabilizarea se face pe criteriul clasificării TNM astfel: stadiul I: T1NoMo sau T2NoMo (T1=tumoare cu diamentrul sub 2 cm, T2=tumoare cu diametrul între 2—5 cm); stadiul II: T1N1Mo sau T2N1Mo; stadiul III este caracterizat de dimensiunea peste 5 cm a diametrului tumoral (T3, T4), și extensie la ganglionii limfatici axilari (N2) sau supraclaviculari (N3), însă fără metastaze la distanță; stadiul IV în care apar metastazele, denotă inoperabilitatea tumorii și un prognostic grav.

Tratamentul cancerului mamar este o problemă atît de controversată, încît cu greu se pot enunța norme generale de conduită terapeutică. Cea mai importantă dintre ele este însă, cu siguranță, necesitatea individualizării planului de tratament la particularitățile evolutive ale fiecărui cancer în parte și, în egală măsură, la particularitățile de răspuns organic și imunitar ale fiecărei bolnave în parte. Aceasta implică instituirea unui protocol, a unei strategii de tratament, de obicei complex pentru fiecare bolnavă, care să utilizeze judicios pluralitatea metodelor folosite în tratamentul cancerului mamar: chirurgia, radioterapia, chimioterapia citostatică, hormonoterapia, imunoterapia.

Tratamentul chirurgical dă cele mai bune rezultate în stadiile I și II cînd reprezintă actul terapeutic major.

Chirurgia radicală mamară este completată sistematic de castrarea bolnavelor în faza de activitate sexuală (înainte de menopauză).

Operațiile conservatoare, de tipul tumorectomiei sau sectorectomiei mamare, au indicații excepționale și rămîn apanajul echipelor cu înaltă calificare și posibilități tehnice deosebite de diagnostic, stadializare foarte exactă și aplicare a strategiei complexe anticanceroase.

Radioterapia este aplicată pentru consolidarea și completarea actului chirurgical în cancerele mamare din stadiul II (cu adenopatii axilare, chiar după extirparea lor chirurgicală) și în cancerele mamare cu localizare centrală, la care invazia grupelor limfoganglionare mamare interne este frecventă. Cancerul mamar inoperabil (din stadiul III) poate beneficia de radioterapia autonomă, care păstrează însă întotdeauna un caracter paleativ. Uneori, ea poate realiza reconvertirea chirurgicală a unor cancere inițial inoperabile.

Polichimioterapia citostatică își găsește în prezent indicații din ce în ce mai largi în strategia anticanceroasă, nu numai în fazele avansate ale bolii, cu metastaze la distanță, dar și ca terapeutică de consolidare a rezultatului chirurgical, după operații conservatoare de sectorectomie mamară. În cancerul sînului ea își găsește indicații în formele locale avansate sau în puseu evolutiv, chimioterapia citostatică urmărind în aceste situații reconvertirea chirurgicală. Mastita carcinomatoasă constituie de asemenea o indicație absolută a polichimioterapiei citostatice.

Modul de administrare al citostaticelor este atît pe cale generală, ca în celelalte localizări ale cancerului, cît și pe cale intraarterială, prin cateterizarea arterei mamare interne sau prin cateterism retrograd al arterei subclaviculare și axilare.

Tratamentul hormonal al cancerelor mamare este justificat de constatarea că cel puțin o treime dintre ele sînt hormonodependente. El se realizează în practică prin două categorii de tehnici: unele care urmăresc eliminarea estrogenilor, altele care vizează modificarea mediului hormonal al organismului bolnav. Eliminarea estrogenilor se realizează prin exereze endocrine: castrarea, care realizează înlăturarea impregnației estrogenice; suprarenalectomia bilaterală (Huggins), justificată de capacitatea corticosuprarenalei de a sintetiza estrogenii după ooforectomie; hipofizectomia (Luft), care are ca scop excluderea funcțională a surselor estrogene stimulate de glanda hipofiză, neoplasmul mamar fiind dependent, după acest autor nu numai de hormonii sexuali, ci și de hormonul mamotrop al hipofizei. Hipofizectomia se poate realiza chirurgical sau radioterapic, prin implantare de izotopi radioactivi în fosa pituitară. Hormonoterapia adițională se realizează cu hormoni androgeni și estrogeni, urmați de cortico-steroizi și progestativi.

Imunoterapia este metoda cea mai recent introdusă în strategia anticanceroasă, dar rezultatele ei sînt încă controversate. În cancerul mamar se folosește imunizarea nespecifică cu BCG, *Corynebacterium parvum*, Levamisol, Polidin (Chiricuță) etc. Cercetări recente par să demonstreze eficiența crescută a interferonului, capabil să realizeze o adevărată imunomodulație, ceea ce ar deschide noi perspective în imunoterapia cancerului.

Patologia tumorală a peretelui toracic cuprinde tumorile benigne și maligne ale părților moi, ale coastelor, cartilajelor costale și sternului.

Dintre tumorile benigne ale părților moi, *lipomul* este cel mai obișnuit. Localizarea sa subcutanată ușurează diagnosticul și extirparea chirurgicală, atunci cînd dimensiunile lui devin supărătoare sau inestetice. Uneori însă, tumoarea se extinde spre profunzime și simulează o tumoare intratoracică sau mediastinală, atunci cînd se dezvoltă retrosternal. Nici în aceste situații, extirparea sa chirurgicală nu prezintă dificultăți, lipomul fiind întotdeauna mobil și bine delimitat de țesuturile vecine.

Neurofibromul este o tumoare mai rar întîlnită, cu punct de plecare în nervii intercostali, determinînd unele nevralgii intercostale de cauză aparent necunoscută, tumoarea fiind de dimensiuni reduse și greu decelabilă. Extirparea chirurgicală, justificată de potențialul de malignizare al tumorii (18% după Hochberg și Rivkin) este ușor de realizat, tumoarea fiind întotdeauna încapsulată.

Chistul hidatic al părților moi ale peretelui toracic este rareori primitiv, dar poate fi mai frecvent secundar unei inoculări intraoperatorii în timpul unei chistectomii hidatice pulmonare. El se dezvoltă, în aceste situații, după cîteva luni de la operația pulmonară. Tratamentul său, ca și al localizării primitive în țesuturile moi ale peretelui, constă în cura chirurgicală cu extirparea integrală a hidatidei.

Hemangiomul peretelui toracic este o tumoare rară, dar periculoasă prin riscul hemoragiilor spontane sau din timpul extirpării chirurgicale, mai ales atunci cînd atinge dimensiuni mari sau are tendință de extensie spre mediastin.

Rabdomiomul este o tumoare benignă, cu punct de plecare în mușchii striați ai peretelui toracic. El are un potențial ridicat de malignizare. Rabdomiosarcomul este o tumoare malignă, care avînd același punct de plecare, comportă un prognostic foarte sever, datorită caracterului său invadant și metastazant.

Tumorile condrocostale sînt cele mai frecvente dintre tumorile peretelui toracic și se dezvoltă din țesutul osos costal și din cartilajele costale. Cea mai mare parte sînt tumori maligne, dar există și tumori costale benigne, dintre care cele mai frecvente sînt: osteocondromul costal, dezvoltat de obicei la nivelul articulației condrocostale sau condrosternale; osteomul costal, tumoare rară, care se dezvoltă pe seama unei coaste; condromul, care se dezvoltă pe seama unui cartilajiu costal; fibromul costal, care se dezvoltă pe seama periostului costal; tumoarea costală cu mieloplaxe (localizare rară). Tratamentul acestor tumori este numai chirurgical, iar extirparea lor conduce la vindecări definitive, fără recidive.

Pe lîngă aceste tumori benigne, se mai pot întîlni la nivelul peretelui toracic și alte tumori benigne, provenite însă din țesuturile hematopoietice sau reticuloendoteliale. Astfel, *displazia fibroasă* a coastelor îmbracă aspectul radiologic și anatomopatologic al unui chist osos și are o etiologie probabil traumatică, reprezentînd o tulburare a procesului de reparare osoasă. Localizată pe una sau mai multe coaste vecine, afecțiunea poate fi asimptomatică sau manifestată numai printr-o tumefacție cu senzație de disconfort local; uneori pot însă surveni fracturi ale coastelor la nivelul leziunii. Diagnosticul diferențial cel mai dificil este cu alte boli chistice ale coastelor, determinate de tulburarea metabolismului calciului. Deși displazia fibroasă costală nu ar trebui tratată chirurgical, operația de rezecție costală este justificată de obiectivul examenului histopatologic, care vizează să excludă o leziune malignă. Pentru același considerent, rezecția costală se efectuează în aceste situații ca pentru o tumoare malignă, în condițiile unei operații cu intenție de radicalitate oncologică, examenul histopatologic extemporaneu al tumorilor osoase fiind irealizabil.

Hemangiomul și **chistul osos anevrismal** sînt tumori cu punctul de plecare în țesutul hematopoietic osos, mai frecvent întîlnite în alte regiuni ale scheletului, dar care se pot localiza și costal. Deși nu sînt tumori adevărate, ele sînt tratate chirurgical, deoarece diagnosticul este, de cele mai deseori, o descoperire a examenului histopatologic al piesei de rezecție.

Granulomul eozinofil este o tumoare cu localizare mai frecvent viscerală sau cutanată, mai rar osoasă şi excepţional costală. Diagnosticul este precizat tot de examenul histopatologic al fragmentului costal rezecat şi obligă la efectuarea de radiografii ale întregului schelet osos, afecţiunea fiind doar excepţional numai costală, de obicei asociată şi altor localizări osoase. Mai frecventă la adolescent şi adultul tînăr, această formă tumorală implică un prognostic relativ sever, pentru Lichtenstein granulomul eozinofil reprezentînd o formă evolutivă benignă a sindromului Letterer-Siwe, cu evoluţie frecvent mortală.

Dintre tumorile maligne ale coastelor şi cartilajelor costale, cel mai frecvent întîlnit este condrosarcomul costal (aproximativ jumătate din totalitatea tumorilor condrocostale). Simptomatologia clinică şi radiologică este necaracteristică, iar diagnosticul este precizat numai de examenul anatomopatologic al piesei de rezecţie. Acest fapt subliniază încă odată obligaţia de a rezecta orice tumoare costală ca pe o tumoare canceroasă, în condiţii tehnice care să realizeze intenţia de radicalitate oncologică. Recidiva locală şi metastazele la distanţă sînt consecinţa unei operaţii insuficient de radicală oncologic, cu atît mai mult, cu cît tumoarea este în mare măsură radiorezistentă.

Sarcomul osteogenic este o tumoare cu localizare mai rar costală, de obicei voluminoasă şi dureroasă, cu potenţial ridicat de malignitate, metastazare precum şi prognostic foarte sever, supravieţuirile tardive fiind excepţionale chiar după operaţii realizate cu toate precauţiile intenţiei de radicalitate oncologică. Tumoarea este, de asemenea, radiorezistentă.

Endoteliomul (sarcomul Ewing) este o tumoare osoasă cu localizare costală relativ rară, care metastazează frecvent pulmonar şi pleural, însoţindu-se de pleurezie neoplazică. În schimb, este radiosensibilă şi chimiosensibilă, ceea ce implică oportunitatea telecobaltoterapiei şi a polichimioterapiei citostatice de consolidare a rezultatului chirurgical.

Tumorile metastatice costale sînt întotdeauna consecinţa unei diseminări hematogene şi sînt relativ frecvente, tumoarea primitivă avînd localizări foarte diverse. Cu excepţia metastazei unice tardive, ele nu beneficiază de rezecţia chirurgicală, fiind de resortul polichimioterapiei citostatice. Destul de frecvent, metastazele costale nu sînt diagnosticate preoperator, mai ales cînd tumoarea primitivă nu este cunoscută, iar diagnosticul de metastază este precizat de examenul anatomopatologic al coastei rezecate. În aceste situaţii, tumoarea primitivă trebuie căutată, descoperită şi eventual operată ulterior, cu efectuarea unor tratamente citostatice postoperatorii, potenţialul metastazant al tumorii primitive fiind demonstrat. În cursul mielomului localizarea costală este relativ frecvent întîlnită.

Dintre tumorile ţesuturilor intercostale, dealtfel mult mai rare, menţionăm lipoamele, uneori dezvoltate *în clepsidră*, porţiunea profundă dezvoltîndu-se intratoracic, în planul extrapleural; fibromul intercostal, de cele mai multe ori cu punct de plecare în periostul costal (în realitate fiind, aşadar, o tumoare costală), dar dezvoltîndu-se în spaţiul intercostal; neurofibromul este tumoarea cea mai frecventă, localizarea sa constant posterioară şi dezvoltarea tumorii în spaţiul retromediastinal, încadrîndu-se pe nedrept în rîndul tumorilor mediastinale posterioare.

Tumorile sternale sînt mai rare, dar problemele grele pe care le ridică tratamentul lor conferă o gravitate deosebită patologiei tumorale a sternului.

Condromul sternal se dezvoltă pe seama țesutului cartilaginos al articulației condrosternale, suprapunîndu-se astfel condromului costal, cu diferența că se dezvoltă spre stern și regiunea retrosternală. Simptomatologia este dependentă de localizarea tumorii și trădează suferința țesuturilor și organelor pe care le comprimă mecanic. Tratamentul este chirurgical și constă în extirparea tumorii, care obligă de cele mai multe ori la ligatura deliberată a vaselor mamare interne de pe marginea sternală interesată, uneori și la rezecții marginale ale sternului.

Tumoarea cu mieloplaxe are mult mai rar localizare sternală, decît costală, dar prognosticul ei este de două ori mai sever nu numai prin potențialul crescut de malignizare, comun formei histologice indiferent de localizare, dar și prin problemele de reparare a defectului sternal după extirparea radicală a tumorii.

Celelalte tumori benigne ale peretelui toracic (osteomul, hemangiomul, displazia fibroasă, granulomul eozinofil etc.) pot avea și localizare sternală. Ea este mai rară, dar cu prognostic mai sever, datorită acelorași dificultăți de reparare a defectului sternal după rezecția chirurgicală, ca și a complicațiilor infecțioase pe care aceasta le comportă: osteomielita, mediastinita etc.

Cu atît mai mult, tumorile maligne ale sternului, deși mai rare ca cele benigne, comportă un prognostic mai grav ca cele cu localizare costală, tocmai datorită riscului suplimentar legat de dificultatea de a confecționa un perete toracic anterior rigid după extirparea totală a sternului, la care obligă de obicei aceste tumori, indiferent de forma lor histologică: osteosarcom, condrosarcom, sarcom Ewing, reticulosarcom etc.

Un ultim capitol de patologie a peretelui toracic este constituit de patologia de graniță între torace și regiunea cervicală.

Cunoscute sub numele de sindroame ale defileului toracobrahial, ele cuprind toate manifestările de compresiune a formațiilor vasculo-nervoase ale mebrului superior, la ieșirea din torace spre vîrful piramidei axilare: sindromul de coastă cervicală, sindromul scalenic, sindromul defileului costoclavicular, sindromul de hiperadducție.

Pediculul vasculo-nervos al membrului superior (artera subclaviculară, vena subclaviculară și plexul brahial), traversînd regiunea supraclaviculară, trece prin trei strîmtori osteo-musculare, la nivelul cărora poate suferi fenomene de compresiune: defileul intercosto-scalenic, defileul costoclavicular și defileul subpectoral.

Malformația elementelor osoase, musculare sau tendinoase care formează pereții acestor defileuri pot determina fenomenele de compresiune menționate, întîlnite de obicei la vîrsta adultă și la ambele sexe, cu predominanță la sexul feminin.

Malformațiile cele mai frecvente sînt cele osoase: existența coastelor cervicale, hipertrofia apofizelor transverse ale coastei a 7-a cervicale (pseudocoastă cervicală), calusul vicios sau pseudartroza claviculei după o fractură vicios consolidată, malformații ale primei coaste (agenezie, sinostază, coastă bifidă, calus vicios, variante anatomice.

Malformații musculare (anomalii de inserție sau de mărime) capabile să determine compresii ale pachetului vasculonervos interesează mușchii scaleni, mușchiul subclavicular sau mușchiul omo-hioidian. Compresia mai poate fi determinată și de benzi fibromusculare anormale, congenitale, care au fost clasificate de Ross în 7 tipuri anatomice.

Tabloul clinic este dependent de elementul anatomic pe care se exercită compresiunea: arteră, venă sau nerv.

Tulburările de compresie arterială pot fi discrete (senzație de greutate, parestezii, tulburări vaso-motorii, transpirații locale) sau pot fi de tip ischemic, atunci cînd compresia arterială este importantă: tulburări grave simulînd boala Raynaud, tulburări trofice cutanate și ale ultimelor falange, deseori localizate la pulpa degetelor sau chiar ischemie acută arterială.

Tulburările de compresie venoasă manifestate prin edemul membrului superior și turgescența venelor superficiale sînt expresia unei ocluzii pasagere a venei subclaviculare într-o anume poziție a membrului superior sau în timpul unui efort și dispar prin modificarea poziției brațului sau odihnă. Tulburările venoase pot îmbrăca aspectul unei flebite de efort, cu edem important și dureros al membrului superior, cianoza tegumentelor și importanță funcțională, care chiar după remiterea fenomenelor poate lăsa o jenă funcțională persistentă sau definitivă.

Manifestările nervoase sînt cele mai frecvente și mai supărătoare, mergînd de la parestezii pasagere pînă la amiotrofia mîinii (cei mai afectați sînt mușchii eminenței tenare și hipotenare, mușchii interosoși etc.) cu hipoestazia degetelor inelar, auricular și pe fața internă a membrului superior. Aceste manifestări sînt la început reversibile, dar apoi devin ireversibile, dacă nu se intervine la timp pentru suprimarea compresiunii nervoase.

Diagnosticul este precizat de obicei radiografic, deoarece compresiunea este de cele mai deseori determinată de malformații osoase. El poate fi completat de arteriografia și flebografia subclaviculară (Lang, Doyon), precum și de electromiografie, care permite aprecierea gravității tulburărilor de compresiune, iar după operație, controlul rezultatelor.

Tratamentul medical cu fizioterapie, gimnastică medicală, medicație vasodilatatoare etc. este iluzoriu și riscă, prin temporizarea operației, să favorizeze instalarea unor leziuni vasculare sau nervoase definitive. În schimb, *tratamentul chirurgical* dă rezultate întotdeauna bune, cu vindecare definitivă, atunci cînd este practicat la timp, înainte de constituirea unor leziuni vasculare, dar mai ales nervoase, ireversibile. Rezecția primei coaste, care constituie planșeul defileului costoclavicular, realizează suprimarea tuturor factorilor de compresie vasculo-nervoasă, indiferent de cauza care a produs-o și conduce la dispariția completă a tuturor manifestărilor clinice și a suferinței bolnavului (18). Toate celelalte tehnici (secțiunea mușchilor scaleni, secțiunea mușchiului micul pectoral, rezecția claviculei etc.) sînt mutilante sau numai parțial eficiente și au fost abandonate în favoarea rezecției primei coaste. Ea se poate practica pe cale posterioară, interscapulo-vertebrală (Clagett), pe cale supraclaviculară (printre elementele vasculo-nervoase ale regiunii, cu riscuri intraoperatorii și al unor sechele postoperatorii prin aderențe cicatriceale), pe cale transclaviculară (mutilantă și inestetică), pe cale transtoracică

(Mathey), iar mai recent pe cale axilară extrapleurală (Ross). Tehnica preconizată de Ross constituie în prezent cea mai bună cale de acces chirurgical, care permite nu numai rezecţia în deplină securitate a primei coaste, ci şi asocierea eventuală a unor gesturi chirurgicale complementare, atunci cînd ele sînt necesare: rezecţia unei coaste cervicale, reparaţii vasculare, simpatectomie dorsală superioară, secţiunea tendonului muşchiului micul pectoral etc.

BIBLIOGRAFIE

1. **Andreoiu C., Vasilescu T., Milicescu Şt., Andreoiu C. C.** — Sindromul de coastă cervicală, Chirurgia (Bucureşti), 1964, **13**, **5**, 703.
2. **Arlen M., Flores L., Elguezabal A., Levowitz B.** — Nodal response in medullary carcinoma of the breast, Surg. Clin. North Amer. 1976, **131**, 3, 263.
3. **Bancu V. E.** — Patologie chirurgicală, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1979.
4. **Barrett H. R.** — Primary tumors of rib, Brit. J. Surg, 1955, **43**, 113.
5. **Baumann J. A. şi colab.** — Anatomie normale différentielle et constitutionelle, pour le syndrome des defilés costo-claviculaires et ses applications cliniques, Rev. Méd. Suisse Rom., 1973, 93, 323.
6. **Beck W. C., Berkheiser S. W.** — Prominent costal cartilages (Tietze's syndrome), Surgery, 1954, **35**, 762.
7. **Blades B., Paul J. S.** — Chest wall tumors, Ann. Surg., 1950, **131**, 976.
8. **Brock R.** — Osteomyelitis of the ribbs, Guy's Hosp. Rep., 1957, **106**, 156.
9. **Brodin H. A., Linder K.** — Resection of the whole of the sternum and the cartilaginous parts of costal I—IV (a case report), Acta Chir. scand. 1959, **118**, 13.
10. **Brodkin H. A.** — Pigeon breast, congenital, chondrosternal prominence, A.M.A. Arch. Surg. 1958, **77**, 261.
11. **Brodkin H. A.** — Congenital chondrosternal depression (funnel chest): Treatment by phrenosternalysis and chondrosternoplasty, Dis. Chest, 1951, **19**, 288.
12. **Cărpinişan C., Stan A.** — Patologia chirurgicală a toracelui. Ed. medicală, Bucureşti, 1971.
13. **Chiappe G., Hertzler J. H.** — Pectus excavatum: a critical evaluation of treatment, Harper Hosp. Bull. 1959, **17**, 202.
14. **Chin E. F.** — Surgery of funnel chest and congenital sternal prominence, Brit. J. Surg, 1957, **44**, 360.
15. **Chiricuţă I., Bucur M.** — Mamela secretantă, Chirurgia (Bucureşti), 1970, 19, 1, 7.
16. **Chiricuţă I.** (sub red.) — Cancerul sînului, vol. I, Inst. Oncologic Cluj-Napoca (Colecţia Enciclopedia oncologică), 1978.
17. **Chiricuţă I.** — Mastectomia radicală cu himerizarea muşchilor pectorali. Chirurgia (Buc.), 1980, **29**, 6, 417.
18. **Clagett O. T.** — Presidential address: research and prosearch J. Thor. Cardiovasc. Surg., 1962, **44**, 153.
19. **Coman C.** — Contribuţii la tratamentul chirurgical al deformaţiilor congenitale ale peretelui toracic, Chirurgia (Buc.), 1977, **2**, 115.
20. **Cormier J. M.** — Complications artérielles des côtes cervicales Praxis, 1976, 46, 1 427.
21. **Daniel R. A.** — The surgical treatment of pectus exacavatum, J. Thor. Surg., 1958, **35**, 719.
22. **Davis W. C., Berley F. V.** — Pectus excavatum and pectus carinatum, Ann. J. Surg., 1956, **91**, 770.
23. **Degenshein A. G.** — A new look at surgical ablation for advanced cancer of the Breast, Surg. Gynec. Obst., 1976, **142**, 4, 578.
24. **Doyon D.** — Intérêt de l'angioraphie dans le bilan préoperatoire des côtes cervicales, Nouv. Presse Med., 1977, 6, 277.
25. **Dulac Y.** — Syndrôme du défilé toraco-brachial, Rhumathologie, 1976, **28**, 265.

33.

BOLILE DIAFRAGMULUI

Malformațiile diafragmului îmbracă aspecte variate care pot merge de la absența diafragmului la breșă.

I. **Diafragmul supranumerar,** malformație excepțională (cîteva cazuri în literatură), este reprezentată de fascicule musculare și fibroase care se detașează de pe o cupolă normală, pentru a cravata o parte sau totalitatea lobului inferior al plămînului. Excizia acestui diafragm supranumerar este suficientă pentru a obține o reexpansiune pulmonară totală.

II. **Breșele diafragmatice** sînt malformațiile cele mai frecvent întîlnite. Lipsa de substanță musculară interesează rar partea anterioară a cupolei derivată din *septum transversus*. Ele sînt localizate de obicei posterolateral și sînt datorate închiderii incomplete a canalului pleuro-peritoneal.

1. *Aplaziile postero-laterale,* absența completă sau parțială a unuia din pilierii lui Uskov favorizează persistența unei comunicări pleuro-parietale. Ea este cunoscută de obicei sub numele de orificiul lui Bochdalek.

Malformația este localizată mai frecvent în stînga decît în dreapta, unde prezența ficatului blochează canalul pleuro-parietal drept, favorizîndu-i închiderea.

Dimensiunile acestei comunicări dintre cele două constante, sînt variabile: de la un mic orificiu de 1—2 cm la marea agenezie completă a hemidiafragmului respectiv.

În unele cazuri poate exista o breșe mare, ovalară sau triunghiulară cu vîrful spre centru cupolei situat pe flancul lateral al rahisului în dreptul coastelor a 10-a sau a 11-a.

Aceste breșe congenitale permit trecerea cu ușurință a unor organe abdominale în torace cu formare de hernii. Tratamentul este chirurgical: după eliberarea marginilor orificiului, datorită plasticității pereților la acești bolnavi de regulă foarte tineri, cupola diafragmului poate fi refăcută cu ușurință prin simplă sutură, fără folosirea heterogrefelor.

2. *Aplaziile anterioare,* excepționale, sînt datorite unei agenezii a părții anterioare a septului transversal.

Ele sînt de obicei frenopericardice, deoarece septumul transvers formează planşeul pericardului şi în caz de aplazie, rezultă o comunicare între cavitatea peritoneală şi cea pericardică.

3. *Aplaziile mari ale cupolei diafragmului* sînt foarte rare; în realitate unele orificii ale lui Bochdalek, foarte mari, sînt greşit interpretate, ca aplazii ale cupolei.

În cazul aplaziilor adevărate, ele sînt situate de obicei la stînga şi toată porţiunea posterioară a diafragmului este absentă uneori lipsind şi piliorul care limitează marginea corespunzătoare a esofagului.

4. *Malformaţii asociate,* extrem de rare şi ele, sînt reprezentate de aplazii ale diafragmului asociate cu malformaţii ale ansei intestinale, megacolon etc.

5. *Aplazii musculare.* În acest tip de malformaţii membrana pleuroperitoneală a completat diafragmul primar, fără ca vreun ţesut muscular să mai apară între cele două foiţe seroase. Această zonă slabă poate avea dimensiuni variabile şi sub influenţa presiunii abdominale cele două seroase, aderente între ele sînt refulate spre torace şi se formează astfel o hernie cu sac peritoneal. Asemenea hernii, denumite hernii fetale sînt mai frecvente în stînga, iar sacul lor limitează pătrunderea multor organe abdominale în torace.

6. *Hipoplazii musculare sau eventraţia diafragmului.* Mai tardive în cursul dezvoltării embrionare ele se constituie în momentul în care ţesutul muscular înlocuieşte ţesutul conjunctiv primitiv.

Această malformaţie este de obicei o simplă hipoplazie care poate atinge parţial sau total cupola diafragmului.

Hipoplaziile globale se întîlnesc la nivelul hemidiafragmului stîng, iar cele parţiale sînt mai frecvente în dreapta.

Eventraţii diafragmatice. O parte din eventraţiile diafragmatice sînt socotite congenitale fiind datorate unor vicii de dezvoltare a diafragmului sau a nervului frenic. La nou-născuţi au fost observate asocieri şi cu alte malformaţii congenitale nefiind exclusă problema unei boli ereditare (Selbors). În alte cazuri ele pot fi socotite drept cîştigate, cauza lor fiind reprezentată de o alterare a nervului frenic în cursul unor boli acute, ca poliomielita, cronice ca tuberculoza, luesul sau traumatice (cicatrice inflamatorii). După forma lor anatomopatologică se deosebesc următoarele forme de eventraţii diafragmatice:

1. Eventraţii totale, în care întregul hemidiafragm mai ales cel stîng este situat în poziţie înaltă, uneori atingînd spaţiul intercostal sau coasta a III-a.

2. Eventraţii parţiale (sectoriale) în care numai o parte din cupola diafragmului este ridicată. În această situaţie diafragmul este flasc, subţiat, atrofiat fiind reprezentat sub forma unei membrane subţiri, în care fibrele musculare sînt foarte rare şi prezintă grade diferite de degenerescenţă.

HERNIILE DIAFRAGMATICE

Traversarea de cauză traumatică sau netraumatică a unor organe din cavitatea abdominală în torace prin diafragm sau orificiile sale normale sau anormale, realizează diverse tipuri de hernii diafragmatice.

Cele mai cunoscute sînt:

1. Hernia prin hiatusul esofagian, cea mai frecventă și importantă.
2. Hernia cu esofag scurt congenital.
3. Hernia laterală prin derulare.
4. Herniile anterioare retrocostoxifoide.

Cum primele două tipuri de hernii aparțin cu precădere patologiei esofagului, ele vor fi tratate în vol. II (Patologia aparatului digestiv), aici urmînd să fie prezentate ultimele două tipuri de hernii diafragmatice.

Hernia laterală prin derulare. Este rar întîlnită (6—12% din totalitatea herniilor diafragmatice), se observă la toate vîrstele și mai ales la tineri și este la fel de frecventă la bărbați și la femei.

Orificiul herniar situat lateral, de obicei pe stînga, este de dimensiuni variabile, cu axul oblic înainte și la stînga, cu margini netede reprezentate de pilierul drept. Acest tip de hernie are un sac peritoneal adevărat cu un adevărat colet la nivelul orificiului (posibilitate de strangulare); conținutul sacului este reprezentat de partea superioară și stîngă a marii tuberozități gastrice.

Se mai pot angaja în hernie splina, colonul transvers și unghiul colic. Din punct de vedere clinic bolnavii nu prezintă pyrozis și arsuri, deoarece cardia este situată normal și nu există deci reflux. Sînt prezente numai semne clinice mecanice care traduc suferința stomacului herniat. Bolnavul acuză dureri epigastrice sub rebordul stîng, postprandial și în anumite poziții, cu iradieri în umăr sau brațul stîng, precum și eructații. Imaginea radiologică este caracteristică, în special, pe clișeul de profil care vizualizează poziția laterală a herniei în raport cu esofagul care este vertical.

Hernia laterală prin derulare poate da complicații mecanice: încarcerarea, volvulusul sau strangularea stomacului și hemoragii digestive (hematemeză sau melenă).

Indicația operatorie este absolută dat fiind riscul complicațiilor amintite care pot surveni oricînd în cursul evoluției.

Herniile anterioare, hernii retro-costo-xifoide, numite și hernii diafragmatice anterioare, parasternale sau hernii prin fanta lui Morgani-Larrey, sînt destul de rare, ele prezentînd 3% din totalul herniilor diafragmatice. Sînt considerate congenitale, deoarece se produc prin dezvoltarea incompletă a fasciculelor de inserție sterno-costală ale diafragmului care delimitează fanta lui Morgani-Lerrey. Totuși există și cazuri care pot fi considerate cîștigate mai ales la bătrîni și obezi, la care un traumatism poate reprezenta un factor favorizant.

Situate în partea inferioară a mediastinului antero-inferior, imediat înapoia sternului, aceste hernii anterioare au un sac herniar care conține organele herniate: colon, epiploon, anse intestinale.

Creșterea herniei și ascensiunea sa în torace este influențată mai ales de prezența cordului care îi împiedică dezvoltarea spre stînga și de aceea sediul lor de preferință este în hemitoracele drept.

Presiunea pozitivă abdominală și presiunea intratoracică negativă sînt factorii determinanți în producerea herniei. De obicei semnele clinice sînt reduse, dar se pot observa dureri epigastrice sau retrosternale accentuate în decubit. Dispneea, cianoza, tulburările cardiace cu dureri pseudoanginoase sînt rare, fiind prezente numai în herniile voluminoase care comprimă cordul.

Examenul radiologic de față descoperă o imagine anormală, ovalară sau rotundă, situată în unghiul cardio-frenic ventral, de intensitate subcostală, putînd preta la confuzie cu unele tumori mediastinale. Pe radiografia de profil, imaginea situată anterior parasternal este mai evidentă, și poate uneori conține urme de lichid cu imagine hidroaeriană.

Examenul baritat este esențial pentru diagnosticul pozitiv, atunci cînd este herniată și o porțiune din tubul digestiv; în cazurile neconcludente pneumoperitoneul rămîne o investigație indispensabilă. Diagnosticul diferențial se face cu: chisturile pleuropericardice, tumori mediastinale de tip fibrom, lipom, timom, chisturile hidatice pulmonare, tumori diafragmatice, sechestrația pulmonară etc.

Evoluția acestor hernii este lungă; neoperate pot produce compresii ale plămînului și cordului. Strangularea lor constituie o raritate.

Herniile retro-costo-xifoide au întotdeauna indicații chirurgicale, iar calea de acces recomandată de noi este calea transtoracică prin toracotomie dreaptă în spațiul VII intercostal. Disecția sacului de obicei este simplă și nu întîmpină dificultăți deosebite, iar închiderea orificiului herniar nu pune decît rareori probleme, marginea breșei fiind musculotendinoasă și putînd fi solid suturată. Calea toracică recomandată de noi rezolvă cu succes și herniile voluminoase, la care se prevăd dificultăți de disecție intratoracică a sacului herniar.

În cazul în care orificiul herniar nu are elemente musculo-tendinoase suficient de rezistente pentru o sutură solidă se poate recurge la unele artificii tehnice, ca de exemplu plastia pediculată din teaca posterioară a mușchilor drepți abdominali. Rezultatele operației sînt foarte bune în herniile necomplicate; în cele strangulate ele depind de precocitatea diagnosticului. În herniile strangulate se intervine pe cale abdominală, care este necesară pentru a putea rezolva complicațiile digestive generate de strangulare.

LEZIUNILE TRAUMATICE ALE DIAFRAGMULUI

Urbanizarea, dezvoltarea industriei și a mijloacelor de circulație au dus la creșterea în ultimul timp a frecvenței mai ales a accidentelor de circulație și a traumatismelor, și la înmulțirea leziunilor traumatice ale diafragmului, care poate fi interesat prin mecanisme directe sau prin hipertensiune intraviscerală.

1. **Plăgile diafragmului** sînt de obicei complexe, fiind asociate și cu alte leziuni musculare și viscerale și sînt produse de arme albe în timp de pace sau de diverse proiectile în timp de război. Rănirile diafragmului prin fragmente mai pot fi produse însă și de coaste sau eschile în traumatismele toracice închise care interesează și ultimele coaste, cazurile fiind adevărat mai rare. Se deosebesc două tipuri de plăgi frenice, după orificiul de intrare:

a) plăgi abdomino-toracice;
b) plăgi toraco-abdominale.

2. **Rupturile diafragmului** pot fi simple sau complexe, asociate sau nu cu leziuni viscerale: ficat, splină, rinichi sau cu leziuni scheletice: coaste, bazin, coloana vertebrală, membre inferioare sau superioare.

Herniile diafragmatice după plăgi sau rupturi ale mușchiului se produc de obicei pe partea stîngă (85%), cele bilaterale sînt extrem de rare. De obicei orice breșe diafragmatică are tendința să rămînă deschisă și să favorizeze hernierea unor organe abdominale. La apariția herniei mai intervin și următorii factori mecanici:

— presiunea pozitivă abdominală și

— aspirația toracică prin presiunea negativă pleurală. Datorită acestor factori diverse organe abdominale pot fi aspirate în torace; printre acestea întîlnim splina, stomacul, epiploonul, colonul, ansele, intestinele. Leziunile anatomopatologice întîlnite în aceste hernii traumatice sînt complexe și pot cuprinde organele interesate:

a) la nivelul breșei diafragmatice marginile sale devin cu timpul scleroase, dure, retractate, fapt care explică posibilitatea apariției strangulării organelor herniate;

b) organele herniate pot prezenta cuduri, aderențe și deformări valvulus;

c) organele vecine pot fi și ele afectate, cu apariția de: atelectazii lobare sau segmentare, hemotoraxe sau fibrotorax etc. care impun asocierea la planul terapeutic, a unei rezecții pulmonare a decorticării pleuropulmonare etc.

Diagnosticul herniilor diafragmatice traumatice se bazează pe: antecedente, examenul obiectiv, examenul radiologic baritat al tubului digestiv de față, profil, în poziția Trendelenburg și pneumoperitoneul.

La examenul radiologic se constată pe radiografia simplă o opacitate în hemitoracele stîng sau în unghiul cardio-frenic ventral drept. Examenul baritat eso-gastro-intestinal sau clisma baritată precizează hernierea organului abdominal în torace, nivelul de lichid supradiafragmatic, topografia herniei și situația organelor herniate (pline, goale, cudate etc.).

Pneumoperitoneul reprezintă un examen complimentar prețios care oferă indicații prețioase arătînd situația supradiafragmatică a imaginilor hidro-aerice sau opace descoperite de examenul radiografic. Diagnosticul diferențial se face cu chisturi aeriene, sechestrații chistice, bule mari de emfizem, abcese pulmonare, pleurezii diafragmatice, sechele ale traumatismelor toracice etc.

Complicația cea mai gravă este strangularea herniei, cu instalarea tabloului clasic al unei ocluzii digestive înalte cînd organul herniat este stomacul sau al unei ocluzii intestinale sau colici cu evoluție mai puțin dramatică, deoarece cu cît ocluzia este mai înaltă, cu atît gravitatea este mai mare.

Tratamentul herniilor diafragmatice traumatice este exclusiv chirurgical și indicația operatorie trebuie pusă cît mai precoce, pentru a preveni apariția unei strangulări a herniei. Calea de acces toracică oferă lumină largă asupra herniei și permite rezolvarea leziunilor și aderențelor strînse ale organelor herniate la mediastin, plămîn, pleură etc.

Această cale de abord este indicată și în herniile vechi, deoarece permite rezolvarea concomitentă a leziunilor de pahipleurită prin asocierea unei decorticări pleuropulmonare, urmată de disecția sacului cu organele herniate în torace, de reducerea lor în cavitatea abdominală și suturarea breșei diafragmatice.

Rezultatele postoperatorii sînt cu atît mai bune, cu cît intervenția chirurgicală este practicată mai precoce după producerea plăgii sau rupturii diafragmului cu apariția imediată a herniei. În herniile diafragmatice traumatice, calea de abord este abdominală.

CHISTURILE DIAFRAGMULUI

Chistul hidatic al diafragmului, localizare primitivă a chistului hidatic la nivelul diafragmului este foarte rară și se dezvoltă de obicei mai frecvent în dreapta între cele două seroase: pleurală și parietală în mușchiul diafragmului, disociindu-i fibrele. Pentru a pune diagnosticul pozitiv de chist hidatic diafragmatic, acesta trebuie să fie localizat în plin țesut diafragmatic, examenul histologic să evidențieze prezența de fire musculare în perichist, iar chistul să nu conțină bilă. De obicei cele mai multe chisturi hidatice cu localizare diafragmatică sînt secundare unei localizări pulmonare, pleurale sau hepatice. Radiologic se constată o opacitate rotundă la baza hemitoracelui drept mai bine delimitată în partea sa superioară, făcînd corp comun cu opacitatea freno-hepatică. Examenul radiologic de față și profil, după practicarea unui pneumoperitoneu, situează imaginea supradiafragmatic și indică aderența sa de diafragm, fapt ce ușurează diagnosticul topografic al opacității.

Diagnosticul diferențial radiologic se face cu: chistul hidatic al domului hepatic, chistul hidatic al bazei plămînului, chisturile pleuropericardice, tumori chistice mediastinale, alte tumori chistice sau solide ale bazei plămînului, hernii diafragmatice, eventrații, alte chisturi și tumori diafragmatice, diafragmul *en brioche,* tumori primitive sau metastatice ale convexității hepatice, cu dezvoltare intratoracică.

Tratamentul este chirurgical și constă în extirparea chistului și capitonajul lojii chistice prin sutura diafragmului.

Chisturile congenitale ale diafragmului sînt rarități. Cele mai multe sînt de tip mezotelial, asemănătoare chisturilor pleuropericardice.

Ele se dezvoltă în diafragm și sînt consecința unor defecte de acolare a regiunilor pleuropericardice și peritoneale. Histologic se întîlnesc mai multe tipuri: chisturi mezoteliale, bronhogenetice și chisturi cu pereți fibroși. Ele nu au simptomatologie proprie, sînt descoperite întîmplător radiologic, iar tratamentul lor este chirurgical și nu pun probleme deosebite din punct de vedere tehnic.

TUMORILE DIAFRAGMULUI

I. **Tumorile benigne,** foarte rare sînt reprezentate de: fibroame, lipoame, neurofibroame, fibromioame, angiofibroame etc.

Cînd sînt de dimensiuni mici nu au semne clinice. Tumorile voluminoase dau o simptomatologie toracoabdominală: dureri la baza hemitoracelui, sughițuri, contracții ale diafragmului.

Tratamentul este exclusiv chirurgical și constă în rezecția tumorii și eventual sutura diafragmului, în cazul în care acesta a fost secționat.

II. **Tumorile maligne** sînt: 1. Primitive, de asemenea foarte rare și pot avea următoarele forme anatomopatologice: miosarcoame, fibromiosarcoame, rabdomiosarcoame, endomiosarcoame sarcomatoase, deseori cu creștere rapidă, constatată pe examenele radiologice succesive.

Tablou clinic. Se constată dureri toracice și toracoabdominale, sughițuri, stări febrile, reacții pleurale, alterarea rapidă a stării generale.

Examenul radiologic evidențiază o formațiune opacă de dimensiuni variabile situată la baza hemitoracelui drept, pe care pneumotoraxul și bronhografia o demonstrează că este extrapulmonară.

Diagnosticul pozitiv preoperator este foarte dificil; de obicei se intervine chirurgical pentru o tumoare intratoracică și diagnosticul se precizează numai intraoperator.

Rezecția tumorii este dificilă, se face în bloc cu porțiunea de diafragm corespunzător și pune problema reparării diafragmului rezecat, de obicei prin holoplastie, cu o plasă de material plastic.

III. **Tumorile metastatice** sînt rare la nivelul diafragmului; cel mai des, acesta este invadat secundar de un proces neoplazic de vecinătate. Aceste cazuri se caracterizează clinic prin dureri mari ale regiunii toracice inferioare și abdominale, sughițuri, stare generală alterată. Rezecția tumorii în bloc cu zona interesată din diafragm, ridică, din punct de vedere tehnic, probleme complexe de refacere a diafragmului (plastii diafragmatice cu material sintetic, fascia lată, pericard, reinserție înaltă a diafragmului etc.).

IV. **Patologia de graniță.** Diafragmul reprezintă granița caudală a toracelui și prin intermediul:

a) orificiilor de ieșire din torace (hiatusul esofagian și aortic);

b) prin punctele slabe (fanta lui Morgagni, Larrey, fanta lui Bochdoleck);

c) transdiafragmatic direct prin perforarea mușchiului, toracele comunică cu abdomenul. Această comunicare se face în situații patologice de obicei într-un singur sens și anume dinspre abdomen înspre torace. Explicația acestui mecanism antigravitațional este dublă:

a) diferențele de presiune dintre cele două cavități: presiune pozitivă în abdomen și presiune negativă în torace;

b) direcția curentului limfatic.

Din aceste motive, abcesele subfrenice pot perfora diafragmul și fistuliza în arborele bronșic drept complicîndu-se cu o supurație bronhopulmonară, uneori și pleurală.

De asemenea unele chisturi hidatice supurate sau unele abcese ale convexității ficatului pot perfora prin pars muscularis și fistulează în parenchimul pulmonar, ducînd la apariția unor fistule biliobronșice, caracterizate prin tuse cu expectorație bilioasă conținînd uneori scolecși sau cîrlige hidatice, febră mare, supurație bronhopulmonară, uneori și pleurală și alterarea stării generale. Examenul bronhografic evidențiază supurația pulmonară consecutivă fistulei biliobronșice, cît și comunicarea transdiafragmatică cu cavitatea supurată intrahepatică. Tratamentul este exclusiv chirurgical după stabilizarea procesului infecțios pulmonar și hepatic cît și reechilibrarea constanțelor metabolice și electrolitice. Abordul este prin toracofrenotomie dreaptă și în concepția noastră se tratează separat cavitatea supurată intrahepatică, cît și complicația ei pulmonară prin rezecția teritoriului pulmonar afectat de infecție.

Un alt capitol al patologiei de graniță este reprezentat de abcesele subfrenice care deseori ridică probleme dificile diagnostice și terapeutice.

Ascensionarea hemidiafragmului drept, creșterea importantă și uneori rapidă a colecției purulente subfrenice duc la toracalizarea imaginii cu consecințe multiple:

a) Diagnostice: diagnosticul diferențial pune probleme cu empiemele toracice supradiafragmatice, abcese pulmonare bazale gigante.

b) Terapeutice: abordul lor prin spațiul intercostal VII sau VIII, prin care se introduce după puncția pozitivă un tub de dren. În abcesele subfrenice cronice preferăm abordul lor chirurgical pe cale toracică, prin toracofrenotomie dreaptă, deoarece această cale are mari avantaje față de cea abdominală care ne obligă la manevre suplimentare: secțiunea ligamentului suspensor al ficatului și în plus se evită riscul difuzării infecției la cavitatea peritoneală care se apără și se tratează mult mai greu decît cavitatea pleurală.

c) Evolutive: riscul complicațiilor toracice este crescut prin aceleași mecanisme amintite la chisturile hidatice de dom hepatic supurate.

BIBLIOGRAFIE

Burlui D., Roșca M. — Chirurgia chistului hidatichepatic. Edit. medicală, București, 1977.

Cărpinișan C., Coman C. — Considerații asupra relaxării diafragmatice parțiale, Ftiziologia, (București), 3, 1959.

Coman C., Georgescu G. — Toracofrenotomia dreaptă în cura simultană a chisturilor hidatice hepatice pleuropulmonare, Chirurgia (București), 1971, 1.

Coman C., Stan A., Bocaneala O., Micu Vl. Popescu L., Iurea A. — Tratamentul chirurgical al fistulelor biliobronșice, Chirurgia (București), 1978, 5.

Coman C., Stan A., Micu Vl., Popescu Lydia — Probleme diagnostice și terapeutice în herniile diafragmatice. Sesiunea științifică a Inst. de ftiziologie, martie, 1980.

Coman C. — Tehnici de chirurgie toracică, Edit. medicală, București, 1979.

Gibon John — Surgery of the chest, Ed. Saunders Company, Philadephia, London, 1969.

Juvara I., Vereanu I., Petrescu R. — Aspecte clinice și terapeutice în abcesele subfrenice. Simposion: Aspecte ale chirurgiei de graniță toraco-abdominale, București, 1977.

Latarjet M. — Traité d'anatomie humaine, vol. III, Ed. G. Doin et Cie, Paris, 1940.

Oancea T., Voicu Gh., Bocaneala O., Preotesei C., Cucui V., Timaru I. — Fistulele bilio-bronșice: concepția atacului bipolar în tratamentul lor chirurgical. Simpozion: Aspecte ale chirurgiei de graniță toracoabdominale, București, 1977.

Pauli C. — Étude de 24 cas de paralysie diagnostique appareonment primitive, Rev. franç. Mal. Resp., 1976, 4, 449.

Rochester D. F. — The international Symposion on the diafragm, Amer. Rev. Resp. Dis., 1979, **111. 2.**

34.

BOLI PULMONARE DE ORIGINE VASCULARĂ ȘI CARDIACĂ

O serie de boli de natură vasculară și/sau cardiacă produc multiple dezordini morfofuncționale și la nivelul aparatului respirator. Întrucît perturbările sînt, în special, hemodinamice, ele interesează în mod deosebit pe cardiologi. Totuși, cu aceste boli sînt confruntați și pneumologii, deoarece răsunetul clinic este și respirator, iar modificările radiologice pulmonare sînt importante, ridicînd probleme diagnostice din cele mai grele în pneumologie, ce trebuie rezolvate în vederea aplicării unei terapeutici etiologice.

Modificări importante pulmonare se produc în următoarele boli cardiovasculare:

a) în bolile ce efectuează direct circulația pulmonară: tromboembolismul pulmonar, boala veno-ocluzivă pulmonară, edemele pulmonare necardiogene, hipertensiunea arterială pulmonară primitivă și șocul pulmonar;

b) șunturile vasculare pulmonare (anevrismele arterio-venoase);

c) bolile cardiace generatoare de stază pulmonară cu hipertensiune arterială pulmonară secundară (stenoza mitrală, insuficiența cardiacă) și edemul pulmonar cardiogen.

Primele două grupe aparțin patologiei aparatului respirator, iar grupa a treia, mai mult patologiei aparatului cardiovascular.

Există de asemenea boli pulmonare care alterează circulația pulmonară, cu răsunet pe cordul drept, unele generînd cordul pulmonar acut, cum ar fi tromboemboliile pulmonare masive, iar altele cordul pulmonar cronic, care se constată în majoritatea formelor avansate de bronhopneumopatii obstructive cronice, conioze și variate fibroze pulmonare, inclusiv cele secundare unei tuberculoze extinse sau diseminative pe cale limfohematogenă și vindecate etc.

A. BOLI PULMONARE PRIN AFECTARE DIRECTĂ A CIRCULAȚIEI PULMONARE

I. **Tromboembolismul pulmonar.** Se situează pe primul loc ca frecvență și importanță și cuprinde trei entități nosologice: tromboza venoasă periferică, embolia pulmonară și infarctul pulmonar, cu sau fără pleurezie. Ele sînt unite sub o singură denumire pentru a se atrage atenția asupra unei evoluții în succesiune în multe cazuri, dacă nu se intervine la timp printr-o terapie corespunzătoare asupra trombozelor venoase periferice (12, 14).

În serviciile de pneumologie se întîlnesc de obicei bolnavi cu tromboembolism pulmonar survenit pe plămîni recent sănătoşi şi fără afecțiuni cardiace majore în antecedente. Obligația constă totuşi şi în aceste cazuri, în căutarea cu perseverență a trombozelor venoase periferice şi a cauzelor acestora.

1. *Embolia pulmonară (E.P.)* reprezintă obstruarea mai mult sau mai puțin bruscă a arterei pulmonare sau a ramurilor acesteia, prin trombuşi şi diferiți alți emboli (grăsimi, aer, țesuturi, chisturi hidatice, fragmente neoplazice, corpi străini metalici sau de altă natură, lichid amniotic etc.), migrați cel mai frecvent din venele sistemice periferice şi mai rar din cordul drept. Boala se manifestă clinic, acut sau subacut, prin dispnee, junghi toracic, cianoză, hemoptizii, iar uneori brutal cu moarte rapidă sau chiar subită.

Emboliile pulmonare sînt frecvente, ocupînd primul loc printre bolile pulmonare verificate necroptic şi al treilea printre bolile tratate în spitalele de medicină generală, după pneumopatiile acute şi bronhopneumopatiile obstructive cronice. Apar mai rar ca principală cauză de deces (în aproximativ 15% din examinările *postmortem*) şi mai frecvent ca un factor de contribuție, pe lîngă alte boli pulmonare (în aproximativ 20% din cazurile necropsiate). Emboliile pulmonare sînt neobişnuite înainte de vîrsta adultă, dar cresc în incidență în raport cu vîrsta, încît la 80 de ani, aproape la 70% din decedații pulmonari autopsiați, se găsesc tromboembolii sau variate teritorii infarctizate (9, 13).

În ciuda frecvenței acestei boli, diagnosticul exact *intravitam*, pe diferite statistici, variază între 7,1 şi 40%, în funcție de gîndirea medicală preocupativă în această direcție, dar mai cu seamă de posibilitățile moderne de investigație (ultrasonografie, scintigrafie, angiopneumografie) (2, 3).

În serviciile de pneumologie, la cazurile cu embolii pulmonare se identifică în antecedente, intervenții chirurgicale relativ recente, avorturi provocate, naşteri prelungite, administrări de ovariostatice, alterări ale stării generale posttransfuzionale, diverse cateterisme intravenoase, afecțiuni medicale au impus un repaus prelungit la pat, varice ale membrelor inferioare. În aceste situații, vîrsta înaintată, obezitatea, guta, diabetul, favorizează apariția flebitelor, cu formarea de trombi şi migrarea lor în plămîni.

La bolnavii cu bronhopneumopatii obstructive cronice se constată la necropsii, frecvent, trombozarea *in situ* a numeroase precapilare pulmonare. Hipoxemia şi acidoza favorizează agregarea plachetară şi formarea microtrombilor. Cercetări recente scintigrafice evidențiază rolul favorabil al antiagregantelor şi al heparinei în tratamentul bronhopneumopatiilor obstructive cronice acutizate (15).

În clinică se identifică trei tipuri de embolii după mărimea vasului pe care îl obstruează: grave, de formă medie şi embolii minore.

Forma gravă este dramatică şi se datoreşte obstruării arterelor pulmonare principale, cu generarea cordului pulmonar acut, urmate adesea de o moarte rapidă. Apare o durere violentă, anxietate mare, stare asfixică acută, cu colaps cardiovascular şi hipertensiune venoasă periferică marcată (jugularele se măresc de volum), cu accentuarea rapidă a dispneii, cianozei, cu producerea transpiraţiilor reci, relaxarea sfincterelor (furtuna neurovegetativă) şi survenirea rapidă a exsitusului. Unele forme sînt mai puţin fatale, fenomenele desfăşurîndu-se în 2—3 ore pînă la 1—2 zile. Auscultaţia este mută de partea embolică, dar în cîteva ore pot apărea semne de edem acut pulmonar. Diagnosticul se poate confirma în aceste cazuri, prin *aspectele radiografice*, de amputare a unui ram arterial pulmonar principal, cu mărimea hilului şi hipertransparenţa parenchimului tributar vasului respectiv (semnul Westermark); prin *semne electrocardiografice*, care elimină diagnosticul de infarct cardiac, arătînd o deviere axială dreaptă, un aspect $S_1 Q_3$, cu T_3 subdenivelat, blocuri incomplete de ramură dreaptă, tulburări de ritm auricular, tulburări de repolarizare în derivaţiile precordiale drepte; prin *semne scintigrafice* care evidenţiază zone neperfuzate cu caracter topografic şi mai cu seamă prin *angiopneumografie* care precizează vasul obstruat şi teritoriul cu oligohemie (1, 3, 5).

În aceste forme de embolie acută prelungită, dacă starea generală permite, se poate efectua embolectomia sub circulaţie extracorporală (intervenţia Trendelenburg modernizată), iar în caz contrar se poate aplica trombolitice de tipul urokinazei, streptokinazei sau anticoagulante de tip heparinic şi dicumarinic (4).

Emboliile de tip mijlociu interesează vase de calibru mai mic şi se caracterizează prin apariţia brutală a unei dureri toracice unilaterale, însoţite de dispnee, tuse, tahicardie, scăderea uşoară a tensiunii arteriale sistemice şi ascensiune termică. În formele repetate poate apărea sincopa tranzitorie (22%) din cazuri). Cardiac se evidenţiază o tahicardie, apariţia galopului drept presistolic şi accentuarea zgomotului doi la nivelul emergenţei arterei pulmonare. Semnele radiologice, electrocardiografice, scintigrafice, menţionate anterior, mai puţin evidente, pot fi semnificative numai în contextul clinic, mai cu seamă dacă bolnavii nu se ştiau suferinzi cardiaci.

Emboliile minore au o simptomatologie cu mult mai ştearsă, dar prin repetarea lor pot avea urmări cu mult mai severe, mai ales dacă se neglijează depistarea flebitelor şi tratarea lor.

2. *Infarctul pulmonar* (I.P.), reprezintă o leziune parenchimatoasă pulmonară apărută în teritoriul în care circulaţia întreruptă prin embolie nu se restabileşte şi se caracterizează prin infiltraţia ţesutului cu transsudat şi hemoragie, urmate de necroză, cel mai adesea fără prezenţa de fenomene septice. Clinic apar semne de condensare parenchimatoasă, iar radiologic opacităţi delimitate, uneori cu caracter topografic, triunghiular cu vîrful înspre hil (14).

Cel mai adesea tromboemboliile pulmonare, se resorb, în special cele care interesează vasele mici, fie prin activitatea fibrinolitică spontană a organismului, fie în urma tratamentului anticoagulant sau fibrinolitic administrat. Multe cheaguri diminuă treptat şi se placheează pe peretele vascular, formînd benzi fibrinoase, subţiri, greu de identificat uneori chiar anatomopatologic.

În aproximativ 10—15% din cazurile de TEP, după 18—24 de ore de la debut, se constituie însă infarctul pulmonar descris de Laennec.

El poate fi unic sau multiplu, de volum variabil, de la 0,5 la 10 cm şi chiar pînă la interesarea unui lob sau şi mai mult, în raport cu arterele pulmonare obstruate.

În patogenia I.P. este incriminată căderea presiunii sanguine în zona obstruată ce favorizează afluxul de sînge din teritoriile vecine, mai ales cînd preexistă o hipertensiune venoasă pulmonară. De asemenea reţeaua arterială capilară bronşică (marea circulaţie), anastomozată cu reţeaua arterei pulmonare, intervine în producerea infarctului, iar sistemul neurovegetativ joacă un rol important, care este demonstrat prin numeroase experienţe pe animale (6, 7, 12).

Anatomopatologic I.P. are aspectul unei trufe. În stadiul recent, el este umed pe secţiune, imprecis delimitat, cu o zonă de congestie şi de edem periferic. În această fază I.P. are trei zone: centrală de aspect negru sau roşu închis şi periferică de culoare mai mult gălbuie (14).

Infarctul vechi, stabilizat, are o suprafaţă uscată şi de consistenţă fermă. Focarul nu crepită şi cade la fundul apei.

Forma I.P. este triunghiulară, conică sau piramidală, cu baza la pleură, dar uneori este rotund sau ovoid, mai ales cînd este situat central. Imaginea radiologică este superpozabilă formei anatomice, dacă nu survine şi pleurezia.

Microscopic, în primele două zile, alveolele sînt pline de sînge, fără distrucţia pereţilor. Apoi începe necroza pereţilor alveolari şi apariţia de leucocite, de celule macrofagice încărcate cu granulaţii pigmentare, care pot fi găsite uneori şi în expectoraţie. Toate vasele sanguine, bronhiile şi septurile alvolare sînt pline de sînge.

Leziunile pulmonare de infarct se organizează progresiv începînd din a doua săptămînă. Resorbţia completă este rară, cel mai adesea formîndu-se o cicatrice fibrinoasă, în bandă, sau în bloc, în acest caz simulînd aspectul unui focar de pneumonie cronică.

Clinic, debutul este pseudopneumonic, cu hemoptizii sau spute hemoptoice, cu suflu tubar şi semne stetacustice de condensare parenchimatoasă. Radiologic se constată diverse opacităţi în piramidă, trunchi de con, pară, rachetă, semilună, unilateral sau bilateral. Diagnosticul se bazează pe fixitatea imaginilor pulmonare mai mult timp faţă de imaginile date de procesele inflamatorii acute şi abolirea perfuziei în teritoriile respective, angiopneumografia putînd evidenţia stopul arterial.

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu focarele pneumonice, iar uneori cu tumorile.

Tratamentul de bază este cel al tromboemboliilor la care rareori se adaugă antibioticele pentru a se evita transformarea infarctelor în focare infecţioase. Totodată se administrează o medicaţie simptomatică în funcţie de acidoza metabolică (bicarbonat de sodiu sau Tham), în funcţie de gradul hipoxemiei (oxigen) şi al stării de colaps (medicaţie vasopresivă) (10, 15).

3. *Pleurezia postembolică* reprezintă apariţia revărsatului pleural, în aproximativ jumătate din infarctele pulmonare, fie prin afectarea directă, în cadrul procesului de necroză ischemică, datorită multiplelor anastomoze existente între circulaţia vasculară pleurală şi cea pulmonară, fie

datorită unei inflamații nespecifice subiacente în cazul infarctelor subpleurale (2, 11).

Afectarea pleurală este mai întinsă decît infarctul propriu-zis cu exsudat serofibrinos sau hemoragic, dar are ca particularități faptul că se vindecă mai rapid, în 1—2 săptămîni, cu producerea uneori a unor aderențe în dreptul cicatricei infarctului.

Simptomatologia este, în general, similară cu cea a pleureziilor de altă natură, dar durerea este mai violentă, iar febra este mai scăzută, uneori avînd doar un caracter de subfebrilitate. Lichidul este bogat în hematii, fibrină, LDH, produși de degradare ai fibrinei și uneori în eozinofile. Cînd apare în cadrul unei TEP recente, diagnosticul se impune. Mai greu este atunci cînd nu se constată semnele clinice de tromboflebită recentă sau nu se găsesc radiologic aspectele de infarct pulmonar.

Spre deosebire de celelalte pleurezii care produc doar o diminuare a perfuziei, prin comprimarea mai mult sau mai puțin a plămînului și dau scintigrafic o imagine de plămîn subțiat, în pleurezia postembolică, scintigrafic se constată o zonă rece perfuzională în teritoriul corespunzător pleureziei ce ascunde infarctul pulmonar subiacent.

În I.P. mici, subcorticale, pleura reacționează uneori fie printr-o simplă hiperplazie sau proces edematos localizat, fie printr-un exsudat fibrinos cu multe eozinofile, iar uneori printr-un revărsat hemoragic mare care contrastează față de dimensiunea mică a infarctului.

La capitolul *pleurezii* va fi discutat mai mult diagnosticul diferențial al pleureziei postembolice.

Tratamentul pleureziei postembolice este similar cu cel al infarctului pulmonar, cu mențiunea că în cazul creșterii lichidului hemoragic pleural sub anticoagulante, acestea trebuie diminuate cantitativ sau oprite pentru o perioadă de timp.

4. *Consecințele tardive ale TEP*. După accidentul tromboembolic, perfuzia pulmonară se poate uneori normaliza, iar alteori se poate agrava în special în TEP cronicizată și recidivată, generînd cordul pulmonar cronic tromboembolic (13, 15).

Recuperarea patului arterial pulmonar se poate aprecia dinamic, în condiții ușoare și sub aspect cantitativ, prin scintigrafii pulmonare repetate. Se constată, în general, că recuperarea majoră, indiferent de tratamentele aplicate (heparină sau trombolitice) se produce în primele trei luni. Persistența unor tulburări de perfuzie după acest interval reduce extrem de mult șansele de ameliorare, iar dacă patul capilar este obstruat într-o proporție de 60% se produce o creștere a presiunilor arteriale pulmonare cu consecințe asupra cordului drept. Tow și Wagner, urmărind 69 de bolnavi cu TEP, au constatat o recuperare totală de 67% din bolnavii cu embolii mici, la 38% la cei cu embolii mijlocii și doar la 20% din cei cu embolie masivă (12).

În condițiile progreselor medicale actuale, se pot preveni consecințele TEP prin efectuarea investigațiilor necesare pentru depistarea precoce a TEP în diversele boli care favorizează producerea trombozelor și prin utilizarea preventivă a metodelor fizice și a medicamentelor antitrombotice la bolnavii cu riscuri de TEP.

II. **Boala venoocluzivă pulmonară (BVOP).** Această boală se caracterizează prin obliterarea patului venos pulmonar, fie prin proliferare fibrinoasă a intimei, fie prin tromboză sau prin combinarea ambelor leziuni, cu realizarea în final a unei hipertensiuni arteriale și capilare pulmonare, fără hipertensiune venoasă (2, 10).

BVOP este extrem de rară și afectează în special persoanele sub vîrsta de 16 ani, fără predilecție deosebită pentru un anumit sex. Etiologia bolii nu este cunoscută. Se pare că tromboza venoasă pulmonară are un rol important în evoluția bolii. Morfologic, venele pulmonare, în special cele mici și medii, apar strîmtate sau obliterate prin țesut conjunctiv lax sau dens. Deseori se găsesc trombi, vene recanalizate, infarctizări pulmonare și hipertrofia cordului drept.

Clinic, pacienții prezintă de obicei o dispnee progresivă de efort și simptome sugestive de pneumonie sau de infarcte pulmonare. Cianoza și sincopa nu sînt neobișnuite. Boala progresează rapid, cu evoluție spre exsitus, într-un an de la stadiul manifest al bolii, cu foarte rare excepții de supraviețuire între 5 și 10 ani (10).

Radiografia toracică arată atriul stîng, uneori și ventriculul stîng, măriți de volum și un desen vascular mai accentuat, datorită și hipertensiunii arteriale pulmonare, iar uneori alternanțe de vene dilatate cu vene subțiate, în special, în lobii superiori, mai exact evidențiate angiopneumografiei. Arterele pulmonare în zonele centrohilare sînt mari, de formă conică cu vîrful spre periferie, reflectînd hipertensiunea pulmonară severă. Electrocardiograma arată semne de hipertrofie ventriculară dreaptă. Cateterismul cardiac evidențiază o presiune arterială pulmonară crescută, cu o presiune intracapilară și intravenoasă pulmonară, doar ușor crescute și o presiune intraarterială stîngă de obicei normală.

Diagnosticul de certitudine necesită biopsia pulmonară și examenul histopatologic.

Tratamentul bolii de bază, cu anticoagulante, cortizonice, s-a dovedit ineficient, deși trebuie încercat, fiind util totodată și un tratament simptomatic pentru prevenirea complicațiilor.

III. **Edemele pulmonare necardiogene.** Aceste edeme sînt numite frecvent toxice sau lezionale și se caracterizează prin acumularea anormală intrapulmonară de lichid seros sau sero-sanguinolent în exteriorul vaselor ca urmare a alterărilor pereților vasculari prin procese inflamatorii sau factori toxici. Ele se diferențiază de edemele cardiogenice zise și hemodinamice (descrise în volumul de cardiologie) prin mai multe caracteristici: 1) nu se recunosc în antecedentele patologice diferite cardiopatii; 2) se identifică expunerea la un toxic; 3) debitul, volumele sanguine și capilare pulmonare sînt normale sau coborîte; 4) presiunea capilară pulmonară este normală, în jur de 12 mm Hg; 5) histopatologic se găsesc leziuni importante ale celulelor pereților alveolocapilari în timp ce membranele bazale sînt intacte; 6) se produce o trecere cvasi directă a plasmei din capilare în alveole, ceea ce explică bogăția în proteine a lichidului de edem (peste 60% din protidemia normală); 7) efectul șunt este mai important; 8) edemul se formează în mod exploziv; 9) după corecția edemului se menține posibilitatea producerii unei fibroze pulmonare interstițiale acute difuze (7, 8).

Edemele toxice sînt secundare inhalării diferitelor substanțe toxice, mai cu seamă a vaporilor clorați, nitroși, amoniacali, a oxidului de carbon sau după ingestia accidentală a unor ierbicide toxice ca paraqnatul. O listă rezumativă a acestor toxice este dată în tabelul I, după Fréjaville (8).

Tabelul I

a) *Substanțe care pot produce mai frecvent edemul pulmonar toxic*

1. Acizi și baze corosive
2. Anhidrida sulfuroasă
3. Halogeni (fluor, crom, brom, iod)
4. Cadmiul
5. Cloroformiați
6. Compuși epoxi
7. Ethil iodo-acetat
8. Formaldehida
9. Hidrogenul sulfurat sau fosfat
10. Iodura de metil
11. Metacroleina
12. Paraquatul
13. Fosgenul
14. Terpenele
15. Terebentina
16. Vaporii nitroși etc.

b) *Substanțe chimice care produc mai rar edemul pulmonar*

1. Acetaldehidele
2. Benzenul
3. Clorura de vinil
4. Clorura de zinc
5. Ciclohexanul
6. Eterul etilic
7. Oxidul de propilen
8. Sesquisulfura de fosfor
9. Toluenul
10. Nitropropanul etc.

Accidentele produse de inhalarea sau ingestia acestor toxice se datorează cel mai adesea neglijențelor în manipularea lor sau a unor pane în fluxul industrial, iar uneori în urma unor accidente de muncă.

Pneumologii folosesc uneori heroina și trebuie reamintit că injectarea i.v. a acesteia este răspunzătoare de producerea unor edeme pulmonare fulgerătoare.

Intoxicațiile cu medicamente de tipul antifibrilantelor, digitalicelor, antipaludicelor, timoanalepticelor, IMAO ce dau alterări de conducere intramiocardică și edeme prin tulburări de hemodinamică sînt abordate în vol. de cardiologie.

Inhalarea de lichid gastric, mai ales cînd este vorba de un lichid de stază, poate antrena și un edem pulmonar dramatic ce evoluează în cîteva zile către o insuficiență respiratorie ireductibilă (sindromul Mendelson). La salvații de la înec (apă dulce sau apă de mare) poate apărea un edem pulmonar difuz, dar cu evoluție favorabilă.

Septicemiile, mai ales cele cu bacili gramnegativ și uneori și gripa zisă malignă, pot produce un edem pulmonar vizibil radiologic, și care poate fi agravat prin perfuziile abundente necesitate de insuficiența circulatorie și hipoxemia care le însoțesc.

Supraîncărcarea hidrosodată prin transfuzii abundente pare să nu declanșeze un edem pulmonar decît atunci cînd este asociat un element perturbat al permeabilității capilare-alveolare.

Diagnosticul diferențial al edemului pulmonar lezional trebuie făcut cu toate bolile care se caracterizează prin dispnee acută și în particular cu crizele de astm grav sau insuficiența respiratorie acută care complică o bronhopneumopatie obstructivă cronică. Anamneza, caracterele dispneei, aspectul toracelui, auscultația reprezintă elemente de orientare, dar examenul radiologic ne furnizează criterii fundamentale: microopacități cu caracter difuz, confluente care se modifică la intervale scurte de timp, mai accentuate la bazele plămînilor și perihilar. Argumentul radiologic este cu atît mai util cu cît opacitățile nu regresează decît o întîrziere de mai multe ore în raport cu semnele clinice și permit o întărire a supoziției diagnostice. Apariția de imagini de edem interstițial după ștergerea opacităților alveolare reprezintă la fel, un element distinctiv major. În sprijinul interesului nosologic între edemele lezionale și cele hemodinamice ar trebui efectuate: un cateterism al cordului drept cu măsurarea presiunii capilare pulmonare și o dozare a proteinelor în lichidul de edem.

Tratamentul edemului pulmonar toxic comportă reducerea fluxului arterial pulmonar, prin punerea bolnavului în poziție șezîndă, depleție și vasodilatație periferică. Depleția se obține printr-o sîngerare rapidă și abundentă (200—300 ml) sau prin punerea unor garouri la rădăcinile membrelor. De asemenea diureticele concură la depleție, prin administrarea i.v. a 20—80 mg furosemid sau 50 mg acid etacrinic. Vasodilatatoarele arteriale sînt utile dacă nu există o hipotensiune arterială.

În formele grave se impune internarea într-o secție de terapie intensivă, pentru oxigenoterapie (10—15 l/min pe sondă nazală) sau ventilație artificială asistată. Utilizarea oxigenatorilor cu membrană își găsesc în aceste edeme cele mai largi indicații. Celelalte acțiuni terapeutice trebuie să fie specifice cauzelor care le-au produs, iar tratamentul antibiotic se impune în unele edeme infectate. Tratamentul salvează deseori bolnavii, dar nu permite totdeauna evitarea evoluției către o fibroză acută difuză.

IV. **Hipertensiunea arterială pulmonară primitivă (H.A.P.P.).** Este o boală rară de etiologie necunoscută, manifestată prin variate grade de hipertensiune pulmonară precapilară. Prin definiție se exclud din această entitate nosologică hipertensiunile pulmonare secundare, determinate de cauze identificabile ca bronhopneumopatiile obstructive cronice, tromboembolismul, șunturile intracardiace și bolile cordului stîng, îndeosebi stenoza mitrală (2, 17).

Boala poate apărea la orice vîrstă, dar mai frecvent la adulții tineri. Sub vîrsta de 16 ani, incidența este aproape egală, la ambele sexe. S-au constatat unele predispoziții familiale și s-a relatat că folosirea fumaratului de aminorex, medicament anorexigen ar favoriza producerea bolii (17).

Anatomopatologic se constată îngroșarea medie prin hipertrofia musculaturii netede și proliferarea celulară intimală la nivelul arterelor pulmonare. Sînt comune leziunile plexiforme, dilatațiile, aspecte de arterită cu necroză fibrinoidă.

Clinic se manifestă prin dispnee de efort și accentuarea oboselii, în contrast cu aspectele radiologice pulmonare care sînt normale. Lipotiomia și sincopa în timpul efortului se întîlnesc frecvent. Întărirea și dedublarea zgomotului II la nivelul orificiului pulmonar sînt orientative. Dacă bolnavii au istoric de edem pulmonar sau aspecte radiologice de stază veno-capilară, plasînd astfel obstrucția postcapilar se exclude hipertensiunea pulmonară primitivă. Dacă nu survin alte elemente, care să schimbe tabloul radiologic (tromboembolism pulmonar, procese inflamatorii), bolnavii trebuie trimiși în serviciile de cardiologie, pentru efectuarea de investigaţii de specialitate, în vederea eliminării cardiopatiilor cordului stîng ca insuficienţa ventriculară stîngă, stenoza mitrală, cardiopatia congenitală cu sindrom Eisenmenger.

Pneumologul trebuie să elimine probabilitatea existenţei unei hipertensiuni secundare consecutivă sarcoidozei, BPOC sau a altor boli pulmonare care au afectat patul arterial pulmonar.

Tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare primitive este limitat la tolazolin, aceticolină, anticoagulante, oxigen, dar cu rezultate incerte, prognosticul bolii fiind rezervat, decesul producîndu-se în 3—4 ani de la apariţia simptomatologiei, adesea subit după un acces sincopal, prin aritmii atriale sau tromboembolii pulmonare terminale.

V. **Plămînul de şoc.** Rolul jucat de insuficienţa respiratorie gravă în evoluţia şocului a fost recunoscut în ultimii 15—20 de ani (2, 16). Şocurile de orice natură (traumatice, alergice, postoperatorii, infecţioase) pot fi urmate de manifestările plămînului de şoc. Plămînul de şoc apare mai rar la tineri şi la cei cu plămîni sănătoşi, faţă de vîrstnici şi purtătorii de boli cronice pulmonare.

În patogenia plămînului de şoc au fost încriminate scăderea presiunii coloidoosmotice, microemboliile pulmonare cu microcheaguri, coagularea diseminată intravasculară, supraîncărcarea organismului cu soluţii de cristaloizi în terapia şocului, aspiraţia de conţinut gastric în bronhii. *(Pentru detalii, a se vedea cap. 24.2)*

B. ŞUNTURILE VASCULARE-PULMONARE

Din totalul malformaţiilor arteriovenoase care se produc în întregul organism, aproximativ 50% se produc în plămîni (10). În general ele apar ca o parte a dezordinilor din cadrul telangiectaziei hemoragice ereditare (boala Rendu-Osler-Weber). Malformaţia este ereditară şi se transmite ca o simplă dominantă nelegată de sex. Poate fi localizată în plămîni ca o leziune singulară, dar într-o treime din cazuri este multiplă. Uneori este mică, abia putîndu-se vedea pe filmul radiografic, alteori este mare şi uşor de recunoscut.

Malformaţiile constau din şunturi între arterele şi venele pulmonare antrenînd uneori şi arterele bronşice, fiind asemănătoare hemangioamelor. Gradul de şuntare dreapta-stînga depinde de locul, mărimea şi numărul fistulelor. Hipoxemia nu este izbitoare în repaus sau la respirarea unor concentraţii crescute de oxigen. Numai cînd creşte rezistenţa vasculară pulmonară, în caz de TEP sau de tromboze *in situ*, creşte şi şuntarea şi atunci scade PaO_2.

Pacienţii cu malformaţii arterio-venoase, prezintă uneori şi hemangioame cutanate sau mucoase. Începînd din a treia decadă a vieţii apar o serie de manifestări, ca cianoza, dispneea, bronhoconstricţia, epistaxisuri, hemoptizii sau tulburări ale sistemului nervos central. Auscultatoric se aude un murmur toracic care este mai accentuat la efortul inspirator.

Electrocardiograma de obicei nu este modificată semnificativ. Radiografia toracică poate releva opacităţi bine definite pe suprafaţa pulmonară. Radioscopic se constată că sînt pulsatile şi cresc în mărime în inspiraţia forţată cu glota închisă (manevra Mueller).

Rareori malformațiile mici nu sînt vizibile radiografic, dar se identifică pe angiopneumografie.

Evoluția bolii este variabilă. Dacă cianoza lipsește sau este moderată, leziunea nu evoluează. Dacă cianoza este severă perspectiva poate fi sumbră fără tratament chirurgical. Moartea poate surveni prin ruptura anevrismului în plămîni sau în cavitatea pleurală.

Indicațiile pentru rezolvarea chirurgicală sînt controversate. Este rezonabilă ca micile malformații să se supravegheze în timp, iar cele mari sau cele care se măresc treptat să fie extirpate, deși s-au raportat frecvent recăderi.

Dacă leziunile sînt bilaterale, trebuie să fie bine localizate numai în aceste cazuri putîndu-se efectua unele rezecții conservatoare.

Fistulele arterio-venoase pulmonare, care antrenează și circulația bronșică (sîngele sistemic, de mare presiune) sînt mai indicate pentru rezecția chirurgicală din cauza riscurilor vitale pe care le ridică în caz de rupere (hemoptizie mortală).

BIBLIOGRAFIE

1. **Anastasatu C., Brăileanu A., Pop T.** — Scintigrafia pulmonară, Ed. medicală, București, 1970.
2. **Bruckner I.** (sub red.) — Medicina internă, vol. I, Ed. medicală, București, 1979.
3. **Barcan Fl., Kercea V., Caracaș Paula** — Unele aspecte clinice și radiologice ale infarctului pulmonar, *Ftiziologia*, 1972, XXI, 6, 617.
4. **Burnea D.** — Tratamentul tromboembolismului pulmonar, *Rev. Produse farmaceutice*, 1978, București.
5. **Chretien J.** — Abrégé de pneumologie, Ed. Masson, Paris, New York, Barcelona, Milan, 1976.
6. **Denolin H.** — L'embolie, Ed. Masson, Paris, 1970.
7. **Even P., Boisvieux J. F., Lockhart A.** — Introduction biophysique à l'oedeme pulmonaire, *Bull. physio-path. resp.*, 1971, 7, 1019.
8. **Fréjaville J. P.** — Oedeme pulmonaire des intoxications, Bull. *Physio-path. resp.*, 1971, 7, 1279.
9. **Gherasim L.** — Contribuții la studiul tromboemboliilor pulmonare la cardiaci, Teză de doctorat, IMF, București, 1968.
10. **Harris P., Heath D.** — The human pulmonary circulation (its form and function in health and disease). Ed. Churchill, Livingstone, Edinburgh, London, New York, 1977.
11. **Israël — Asselain R., Pocidalo J. J.** — Respiration et maladies respiratoires, Ed. Flammarion, Paris, 1974.
12. **Lepădat P., Burnea D., Galbenu P.** — Tromboembolismul pulmonar. Infarctul pulmonar, Ed. medicală, București, 1977.
13. **Marion P., Binet P. J.** — Embolies pulmonaires, Ed. Masson, Paris, 1974.
14. **Nicolaides A. M.** — Thromboembolism. Etiology. Advances in prevention and management, Ed. University Park Press, Baltimore, 1977.
15. **Spina G., Bonsignore G.** — La patologia respiratoria, C. G., Edizioni Medico-Scientifiche, Torino, 1978.
16. **Șuteu I., Băndilă Tr., Cafrița A., Baciu Al., Cîndea V.** — Șocul, Ed. militară, București, 1973.
17. **Zăgreanu I.** — Hipertensiunea arterială pulmonară esențială, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1978.

35.

INSUFICIENŢA PULMONARĂ

Definiţie. Funcţia principală a plămînilor este schimbul continuu de gaze între mediul ambiant şi sîngele care perfuzează plămînii. Acest proces poartă numele de respiraţie pulmonară, termen prin care se înţelege aportul continuu de O_2 din mediul înconjurător în sîngele din capilarele pulmonare şi eliminarea continuă a excesului de CO_2 din sînge în aerul alveolar şi de aici la exterior, avînd ca rezultat menţinerea presiunilor parţiale ale acestor gaze în sîngele arterial sistemic la valori care variază în limite atît de strînse, încît pot fi considerate practic constante.

Perturbarea acestui proces are drept consecinţe diminuarea presiunii parţiale a O_2 în sîngele arterial sistemic (PaO_2) faţă de valorile normale, anomalie denumită hipoxie ori hipoxemie arterială —, asociată uneori cu creşterea peste normal a presiunii parţiale a bioxidului de carbon ($PaCO_2$), denumită hipercapnie. Aceste tulburări caracterizează insuficienţa pulmonară (tabelul 1). În practică, PaO_2 este considerată scăzută, dacă valoarea găsită este mai mică decît valoarea medie ideală (calculată în funcţie de vîrsta bolnavului)[1] cu dublul abaterii standard (aproximativ 10 mmHg sau 1,3 kPa[2]), iar hipercapnia este semnalată de creşterea $PaCO_2$ peste 45 mmHg sau 6,0 kPa. Abaterile de la normal pot fi găsite la bolnavul aflat în repaus ori apar numai cînd el este supus la exerciţiu fizic.

Insuficienţa pulmonară nu trebuie confundată cu insuficienţa respiratorie, prin care se înţelege perturbarea procesului continuu de schimb gazos între mediul înconjurător şi interiorul celulelor organismului, conducînd la scăderea PO_2 şi la creşterea PCO_2 la nivelul mitocondriilor.

Cum respiraţia pulmonară nu este decît o etapă a procesului care asigură schimbul gazos dintre mediul exterior organismului şi mitocondriile celulare, insuficienţa pulmonară nu se asociază în mod obligatoriu cu aport insuficient de O_2 în interiorul celulelor ori cu depurare insuficientă de CO_2 a mediului intracelular; mecanisme de adaptare şi compensare pot — pînă la un anumit punct — să asigure valori de PO_2 intracelulară

---

[1] PaO_2 (mmHg) = 109 — (0,43 × vîrsta în ani) Sorbini şi colab., 1978.

[2] 1 kPa = 7·5 mmHg.

Tabelul I

Valorile normale ale gazelor arteriale și modificările lor în insuficiența pulmonară

		Presiunea parțială a O_2 (PaO_2) (dependentă de vîrstă)	
Valori normale	20—30 ani:	100—96 mmHg	(13,3—12,8 kPa)
	60—70 ani:	83—79 mmHg	(11,0—10,5 kPa)
Hipoxemie importantă:		$<$ 60 mmHg	(8,0 kPa)
Hipoxemie severă care reclamă terapie de urgență:		$<$ 45 mmHg	(6,0 kPa)
Hipoxemie cu risc acut letal:		$<$ 35 mmHg	(4,7 kPa)
		Presiunea parțială a CO_2 ($PaCO_2$) (independentă de vîrstă)	
Valori normale		35—45 mmHg	(4,7—6,0 kPa)
Hipercapnie ușoară		46—70 mmHg	(6,1—9,3 kPa)
Hipercapnie gravă (risc de encefalopatie respiratorie)		$>$ 70 mmHg	(9,3 kPa)
Hipoxemie+hipercapnie=insuficiență globală			
Hipoxemie+normo (hipo)capnie=insuficiență parțială			

compatibile cu o activitate normală la acest nivel, chiar dacă valorile PaO_2 și $PaCO_2$ se abat mult de la normal. Insuficiența pulmonară nu implică deci insuficiență respiratorie; aceasta din urmă poate fi întîlnită însă cu frecvență mai mare cînd PaO_2 coboară sub 60 mmHg (8 kPa).

Incidența insuficienței pulmonare este greu de definit, pentru că diagnosticul sindromului nu este cert decît dacă se sprijină pe determinarea gazelor sanguine, ori efectuarea acestei investigații în masă nu este de conceput actualmente. Frecvența insuficienței pulmonare în bolile cu tulburări obstructive ale ventilației — condiția care dă naștere celor mai multe cazuri de insuficiență pulmonară — este de aproximativ 8% (procentul se referă la forma clinic manifestă a bolii).

Etiologie. Bolile și stările care duc mai des la instalarea unei insuficiențe pulmonare, precum și factorii care o pot precipita în aceste cazuri sînt prezentate în tabelul II (după Hertle).

Patogenie. Insuficiența pulmonară poate fi provocată prin următoarele mecanisme acționînd izolat ori asociate între ele:

1) inegalitatea raporturilor ventilație-perfuzie în unitățile funcționale pulmonare;
2) hipoventilația alveolară;
3) tulburarea transferului gazos prin membrana alveolo-capilară și
4) scurtcircuitul (șuntul) anatomic dreapta-stînga.

În cele mai multe cazuri de insuficiență pulmonară, primul mecanism este cel implicat; în formele severe, hipoventilația alveolară este practic totdeauna prezentă (primitivă, ori complicînd insuficiența prin inegalitate a raporturilor ventilație-perfuzie).

Tabelul II

Factori de precipitare a unei insuficiențe pulmonare în boli pulmonare cu risc de i.p. (după Hertle, 1981)

Boli pulmonare cu risc de insuficiență pulmonară		Factori de precipitare
Bronșită cronică obstructivă Emfizemul pronunțat Astmul bronșic recidivant Pneumopatii restrictive grave Rezecții și colaps pulmonar Deformări mari ale toracelui	Insuficiență pulmonară	Infecții virale și exacerbări infecțioase Boli grave (în special cardiace) Neoplasme Traumatisme toracice Noxe exogene (ex. smog) Embolii pulmonare Faze postoperatorii Situații de stres
Abuzul cronic de tutun constituie un risc crescut.		

1. INEGALITATEA RAPORTURILOR VENTILAȚIE-PERFUZIE ÎN UNITĂȚILE FUNCȚIONALE PULMONARE

Pentru ca PaO_2 și $PaCO_2$ să poată fi menținute în limite normale, este necesar ca toate alveolele să fie aprovizionate cu un amestec gazos cu aceeași compoziție (aerul inspirat), toate capilarele să primească sînge cu concentrații identice de O_2 și de CO_2 (sînge venos amestecat) și, mai ales, ca în fiecare unitate funcțională să existe același raport între mărimea ventilației alveolare și cea a perfuziei capilare. Valoarea optimă a acestui raport ventilație-perfuzie (V/Q) — condiționată de caracteristicile morfometrice și particularitățile fiziologice ale *unității* pulmonare — este de 0,8 (pentru întregul plămîn, în condiția de repaus, la o ventilație alveolară de 4 l min^{-1} revine o perfuzie capilară de 5 l min^{-1}).

În condiții patologice, raportul ventilație-perfuzie are valori diferite de la o unitate funcțională pulmonară la alta, fie pentru că aerul inspirat nu este distribuit (repartizat) uniform în toate unitățile, fie pentru că sîngele nu este distribuit uniform tuturor capilarelor, ori pentru că ambele anomalii sînt prezente, ceea ce se întîmplă de fapt de cele mai multe ori.

Distribuția neuniformă a aerului inspirat. În bolile pulmonare cronice, insuficiența pulmonară prin inegalitatea raporturilor ventilație-perfuzie este cel mai adesea consecința unei distribuții neuniforme a aerului inspirat. Aceasta, la rîndul ei, este rezultatul expansiunii neuniforme a unităților funcționale pulmonare.

Leziunile conductelor aerifere și ale parenchimului pulmonar alterează structura organului, dar modificarea nu interesează toate unitățile și nu afectează în mod egal pe cele lezate. Ca urmare, alături de unități morfofuncționale normale pot fi întîlnite unități cu structură mai mult ori mai puțin remaniată. Plămînii apar așadar, alcătuiți din unități cu proprietăți structurale diferite care se comportă diferit în procesul ventilației. Expansiunea în cursul inspirației și golirea de aer în expirație se fac mai lent în unitățile tributare unor conducte stenozate (bronșită cronică obstructivă, astm bronșic) ori ai căror pereți alveolari și-au pierdut elasticitatea (emfizem); astfel de unități se expansionează mai puțin (din lipsă de timp)[1] comparativ cu cele care și-au păstrat structura normală. Rezultatul este că ele primesc o cotă de aer inspirat mai mică decît s-ar fi cuvenit volumului lor[2]; în plămînii afectați, raporturile de expansiune diferă de la o unitate la alta și consecința este distribuția neuniformă a ventilației în plămîni. La aceasta contribuie și *aerul pendulant,* care ia naștere pentru că unitățile tributare unor conducte stenozate se golesc mai lent decît cele normale; aerul continuă să fie expulzat din primele și după ce în unitățile normale a început inspirația. Ca urmare, unitățile cu structură normală (sau, relativ, mai puțin alterată) primesc în inspirație o parte din aerul expirat din unitățile cu conducte stenozate: aerul pendulează deci între alveole, în loc să fie expulzat la exterior. Pendularea aerului este însă în detrimentul reîmprospătării amestecului gazos din alveolele unităților normale, care la începutul inspirației primesc aer expirat (sărăcit în O_2 și îmbogățit în CO_2).

Intimitatea procesului prin care ia naștere neuniformitatea distribuției aerului ventilat în plămînii cu stenoze bronșice și/sau diminuare a elasticității parenchimului a fost explicată de Otis și colab. În conceptul elaborat de ei, plămînii sînt asimilați unui sistem alcătuit din unități constituite dintr-un tub (cale aeriferă) care se deschide într-un conținător (spațiu alveolar), unități care sînt dispuse în paralel (deci toate comunică la o cale comună) și sînt ventilate cu ajutorul unei pompe montate la calea comună. S-a arătat că aerul furnizat de pompă se distribuie uniform (adică proporțional cu volumul fiecăreia) tuturor unităților componente ale sistemului *numai dacă* produsul dintre rezistența (R) pe care o întîmpină fluxul de aer la trecerea prin tub și complianța conținătorului (C), produs numit *constantă mecanică de timp a plămînilor,* are aceeași valoare în toate unitățile. Constanta mecanică de timp este mai mare în unitățile cu R sau C crescută și mai mică în cele cu R sau C micșorată. Atît creșterea R (în BPOC sau în astmul bronșic), cît și creșterea C (în emfizemul pulmonar) fac ca unitățile respective să se expansioneze mai puțin decît cele cu constantă mecanică de timp normală. Variația valorilor constantei mecanice de timp în plămînii patologici reprezintă principala cauză de inegalitate a raporturilor de expansiune ale unităților funcționale pulmonare. La explorarea funcțională a plămînilor, inegalitatea constantei mecanice de timp a unităților funcționale se traduce prin scăderea complianței pulmonare dinamice (raportul dintre variația volumului pulmonar și variația presiunii pleurale măsurate în cursul unui ciclu ventilator) față de complianța statică (măsurată în condiții de flux nul sau aproape nul), scădere cunoscută și ca *dependența complianței pulmonare de frecvența ventilației.*

Distribuția neuniformă a perfuziei capilare pulmonare este efectul variațiilor regionale pe care le prezintă presiunea sanguină efectivă și rezistențele vasculare (cu rezultatul că teritoriile pulmonare declive sînt mai bine perfuzate decît celelalte), precum și consecința tromboembolismului pulmonar (probabil foarte frecvent în BPOC), a distorsiunii unor vase pulmonare (provocată de leziuni pulmonare ori de prezența lichidului în cavitatea pleurală), a distrugerii unor capilare pulmonare odată cu ruptura pereților alveolari (emfizem), a suprimării unei părți din patul capilar pulmonar prin obliterare fibroasă (în pneumopatiile interstițiale difuze), a colabării parțiale sau totale a capilarelor situate în pereții spațiilor alveolare în interiorul cărora presiunea aerului este foarte mare, pentru că bronhiolele care le deservesc sînt obstruate (astm bronșic).

---

[1] Faza următoare a ciclului ventilator începe înainte ca volumul spațiilor alveolare afectate să se fi modificat în aceeași măsură (cu același raport de expansiune) ca volumul spațiilor normale.

[2] În condiții normale, unitățile funcționale primesc în inspirație o cotă de aer inspirat proporțională cu volumul lor; raportul dintre volumul unității la sfîrșitul inspirației și volumul la începutul ei poartă numele de raport de expansiune și, la individul normal, are aceeași mărime în toate (ori în aproape toate) unitățile funcționale pulmonare.

Distribuția neuniformă a raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$. Intervenția condițiilor patologice menționate mai sus perturbă distribuția ventilației și a perfuziei în unitățile pulmonare în care se desfășoară schimbul gazos. De cele mai multe ori cele două procese nu sînt modificate în aceeași proporție și uneori nici în același sens. Rezultă că în plămînii bolnavilor cu bronhopneumopatii cronice raporturile ventilație-perfuzie variază de la zero la infinit, adică de la condiția denumită amestec venos, contaminare venoasă sau efect șunt (alveole neventilate, cu capilarele însă perfuzate), la condiția de spațiu mort alveolar (alveole ventilate, dar neperfuzate). Între aceste două situații extreme există un spectru larg de valori ale raportului $\dot{V}/\dot{Q}$, un mare număr de unități funcționale prezentînd valori net diferite de 0,8 (valoarea normală), fie într-un sens, fie într-altul.

Efectele inegalității raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$. În unitățile cu raport $\dot{V}/\dot{Q}$ mai mare de 0.8 (ventilație în exces față de perfuzie), presiunea parțială a O_2 în aerul alveolar crește, tinzînd către valoarea din aerul inspirat, iar $PACO_2$ diminuă; în același sens evoluează și presiunile parțiale ale gazelor din sîngele care părăsește capilarele acestor unități. În spațiile cu raport $\dot{V}/\dot{Q}$ mai mic de 0.8 (perfuzie în exces față de ventilație), presiunile parțiale a O_2 și a CO_2 în aerul alveolar se apropie de cele din sîngele venos amestecat; în sîngele care părăsește aceste unități PO_2 este scăzută, iar PCO_2 crescută. Cum sîngele arterial sistemic este un amestec de volume sanguine care provin din totalitatea unităților pulmonare perfuzate, PaO_2 și $PaCO_2$ depind de mărimea fracțiunilor de volum sanguin capilar care părăsesc unitățile cu raporturi $\dot{V}/\dot{Q}$ diferite de normal. Valoarea PaO_2 depinde în primul rînd de mărimea volumului sanguin care perfuzează teritoriile cu raport $\dot{V}/\dot{Q}$ mic. Presiunile parțiale de O_2 mici din volumele sanguine care părăsesc aceste unități provoacă scăderea PaO_2, pe cînd PO_2 mari de proveniență din teritoriile cu raporturi $\dot{V}/\dot{Q}$ mari influențează puțin valoarea finală a PaO_2. Forma în S a curbei de disociere a oxihemoglobinei explică această comportare. Presiunea parțială a CO_2 în sîngele arterial nu este modificată în insuficiența pulmonară prin inegalitate a raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$, pentru că hiperventilarea sîngelui capilar în unitățile cu raport $\dot{V}/\dot{Q}$ mare provoacă o reducere destul de mare a PCO_2 pentru a compensa creșterea ce survine în unitățile cu raporturi $\dot{V}/\dot{Q}$ mici.

Insuficiența pulmonară determinată de inegalitatea raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ se prezintă, așadar, *ca hipoxemie arterială asociată cu hipo- sau normocapnie;* este deci o insuficiență parțială. Hipoxemia provocată prin acest mecanism este de cele mai multe ori moderată și nu necesită oxigenoterapie decît în formele severe, cînd PaO_2 coboară sub 60 mmHg (8 kPa). Efortul muscular determină creșterea PaO_2, în cazurile în care inegalitatea raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ este provocată de distribuția neuniformă a ventilației, pentru că, făcînd să crească amplitudinea mișcărilor ventilatorii, efortul ameliorează distribuția intrapulmonară a aerului inspirat.

2. HIPOVENTILAȚIA ALVEOLARĂ

Insuficiența pulmonară prin hipoventilație alveolară este consecința diminuării ventilației în toate unitățile funcționale pulmonare (și nu numai în unele dintre ele, cum se întîmplă în insuficiența prin inegalitate a raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$). Reîmprospătarea insuficientă (în raport cu intensitatea schimburilor gazoase) a aerului alveolar conduce la scăderea presiunii parțiale a O_2 în alveole (PAO_2) și la creșterea $PACO_2$ care, la rîndul lor, dau naștere hipoxemiei și hipercapniei în sîngele arterial. Insuficiența prin hipoventilație alveolară este deci globală.

Hipoventilația alveolară poate apărea la persoane cu plămîni indemni și atunci este cauzată de stimularea insuficientă a ventilației, de paralizia mușchilor ventilatori ori de deformări toracice sau poate să survină la bronhopneumopați cronici, în care caz este determinată de creșterea excesivă a travaliului ventilator, de ineficacitatea eliminării CO_2 datorită unor tulburări grave de amestec gazos intrapulmonar și de diminuarea sensibilității centrilor respiratori la CO_2. Hipoventilația alveolară întîlnită în bolile pulmonare cronice (mai frecvent în BPOC) reprezintă stadiul final al insuficienței pulmonare care la debut a avut drept mecanism de producere inegalitatea raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$.

Creșterea $PaCO_2$ este obligatorie în hipoventilația alveolară (dar nu și specifică, pentru că hipercapnia poate fi întîlnită și în cazuri cu șunt anatomic masiv dreapta-stînga); o valoare normală a $PaCO_2$ exclude acest tip de insuficiență.

Insuficiența pulmonară prin hipoventilație alveolară este unicul tip de insuficiență în care PAO_2 este redusă (în toate celelalte forme PAO_2 este normală — aproximativ 100 mmHg, la nivelul mării — ori crescută).

Hipoventilația alveolară se poate prezenta sub formă stabilă, ori sub o formă instabilă caracterizată prin deteriorarea rapidă a gazelor sanguine și a stării clinice.

În forma stabilă, valorile anormale ale PaO_2 și $PaCO_2$ sînt relativ constante, ele putînd fi întîlnite nemodificate la repetate examinări efectuate la intervale de săptămîni și luni. În organismul bolnav ia naștere un nou echilibru al schimburilor gazoase. Eliberarea de O_2 la țesuturi și eliminarea CO_2 decurg în mod normal, cel puțin pînă la anumite niveluri de intensitate a metabolismului. Aportul suficient de O_2 la țesuturi se explică prin faptul că în condiția existenței unei hipoxemii arteriale PaO_2 se situează pe porțiunea abruptă a curbei de disociere a oxihemoglobinei, unde, pentru o diferență de presiune de 1 mmHg între sînge și țesuturi, se eliberează o cantitate de O_2 mai mare decît la nivelul porțiunii superioare, aplatizate a curbei, care corespunde valorilor normale de PaO_2. La nivelul plămînilor, același mecanism intervine asigurînd difuzarea unui volum de O_2 mai mare din aerul alveolar în sîngele capilar, deși PAO_2 este scăzută; cantitatea de O_2 cedată țesuturilor poate fi, în felul acesta, înlocuită. Creșterea $PACO_2$, la rîndul ei, favorizează eliminarea la exterior a unei cantități de CO_2 corespunzătoare celei produse la nivelul țesuturilor, pentru că gradientul dintre presiunea alveolară a CO_2 și cea atmosferică se mărește. Echilibrul nou stabilit, în condiții de hipoxemie și hipercapnie, prezintă o stabilitate de-a dreptul surprinzătoare uneori, dar alterarea lui decurge rapid, dacă boala care a generat hipoventilația alveolară se agravează. Creșterea $PaCO_2$ face ca activitatea ventilatorie să diminue; cînd $PaCO_2$ atinge 70 mmHg (9.3 kPa) centrii respiratori sînt deprimați. Controlul ventilației se face pe seama stimulului hipoxic cu punct de plecare la nivelul chemoceptorilor carotidieni. Administrarea de droguri cu efect deprimant asupra centrilor respiratori, oxigenoterapia aplicată necontrolat ori exacerbarea bolii de fond agravează hipoventilația alveolară, mărind hipercapnia și accentuînd acidoza respiratorie, care se decompensează.

Diminuarea PaO_2 se însoțește de vasoconstricție și hipertensiune pulmonară, care este reversibilă, dacă se administrează O_2.

3. TULBURAREA TRANSFERULUI GAZOS (DIFUZIUNII O_2) PRIN MEMBRANA ALVEOLO-CAPILARĂ

Acest mecanism joacă un rol secundar în geneza insuficienței pulmonare, de obicei subordonat inegalității raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$.

Tulburările de transfer ale O_2 sînt provocate de unul sau mai multe dintre mecanismele de mai jos:

a) micșorarea anatomică a suprafeței membranei alveolo-capilare, întîlnită în diverse stări patologice: ruptura pereților alveolari în emfizem, suprimarea de spații alveolare prin microatelectazii cu colaps alveolar datorită alterării surfactantului alveolar ori prin procese exsudative, granulomatoase, cicatriceale sau prin rezecție de parenchim pulmonar;

b) distribuția neuniformă a raporturilor ventilație-perfuzie, cu apariția unui contingent important de unități funcționale cu raport $\dot{V}/\dot{Q}$ mare (teritorii ventilate, dar slab sau deloc perfuzate), ca în microemboliile pulmonare ori în procese care se însoțesc de îngustarea ori suprimarea lumenului arteriolelor pulmonare;

c) micșorarea timpului de contact dintre aerul alveolar și sîngele capilar pulmonar, cu rezultatul că echilibrarea PO_2 de o parte și de alta a membranei alveolo-capilare nu mai are loc. Acest mecanism generează tulburări de transfer gazos numai cînd patul capilar pulmonar este redus cu aproximativ 2/3, ceea ce are ca efect accelerarea perfuziei în capilarele pulmonare rămase. Această situație este întîlnită în pneumopatiile interstițiale difuze și în forma avansată a BPOC. Transferul CO_2 nu este afectat (difuziunea CO_2 este de 20 ori mai mare decît a O_2), astfel că insuficiența pulmonară prin tulburare de transfer gazos (difuziune) este o insuficiență parțială (hipoxemie cu normo- sau hipocapnie). Administrarea de O_2 suprimă hipoxemia.

4. SCURTCIRCUITUL (ŞUNTUL) ANATOMIC DREAPTA-STÎNGA

Sîngele venos amestecat (sînge venos provenit din toate regiunile organismului şi amestecat în cordul drept) trece direct în circulaţia sistemică scurtcircuitînd alveolele, deci fără a se echilibra cu aerul alveolar. În consecinţă PaO_2 scade, în funcţie de mărimea fracţiunii de sînge venos amestecat ce pătrunde în inima stîngă, $PaCO_2$ este normală ori uşor diminuată de hiperventilaţie, care însoţeşte această anomalie. Administrarea de O_2 pur nu aduce la 100% saturaţia cu O_2 a sîngelui arterial sistemic, spre deosebire de ce se întîmplă în toate celelalte tipuri de insuficienţă pulmonară. În bolile pulmonare, şuntul anatomic dreapta-stînga este rareori cauza unică a hipoxemiei. Scurtcircuitarea se poate instala prin căi anatomice normale (şuntul întîlnit în primele ore de la debut în pneumonie, infiltrat, atelectazie, pneumotorax sau cînd sîngele este derivat prin anastomoze vasculare normale, ca, de exemplu, în embolia vaselor pulmonare mari) ori patologice (anevrisme arterio-venoase). Dar cea mai importantă condiţie de şunt dreapta-stînga se întîlneşte în bolile cardiace congenitale.

Clasificarea fiziopatologică a insuficienţei pulmonare. În funcţie de anomaliile gazelor sanguine se descriu două tipuri de insuficienţă pulmonară (v. tab. I):

— *insuficienţa pulmonară parţială* caracterizată prin scăderea PaO_2 (hipoxemie), dar cu valori ale $PaCO_2$ normale, (normocapnie), ori uşor scăzute (hipocapnie);

— *insuficienţa pulmonară globală* în care hipoxemia se asociază hipercapniei.

Primul tip de insuficienţă pulmonară recunoaşte drept principal mecanism de producere inegalitatea raporturilor ventilaţie-perfuzie, dar hipoxemia fără hipercapnie poate fi generată şi de tulburări de transfer gazos prin membrana alveolo-capilară ori de şunt anatomic dreapta-stînga. Insuficienţa pulmonară globală este provocată de hipoventilaţie alveolară.

În funcţie de nivelul metabolic al organismului la care apar perturbările gazelor sanguine se disting:

1. *insuficienţa pulmonară manifestă* sau *patentă*, caracterizată prin hipoxemie, cu sau fără hipercapnie, prezente în condiţii de repaus muscular; insuficienţa manifestă poate fi

— *compensată:* PaO_2 şi $PaCO_2$ se menţin la aproximativ aceleaşi valori timp îndelungat, organismul restabilind homeostazia gazelor respiratorii sanguine la alt nivel decît cel normal;

— *decompensată:* alterarea PaO_2 şi a $PaCO_2$ este progresivă şi, în general, rapidă;

2. *insuficienţa pulmonară latentă*, caracterizată prin hipoxemie care apare numai în cursul efortului fizic. În raport cu intensitatea efortului la care apare hipoxemia, insuficienţa latentă poate fi:

— *discretă*, dacă anomalia gazanalitică nu apare decît la eforturi musculare de 100 $w.s^{-1}$;

— *medie*, dacă scăderea PaO_2 survine la efort de putere cuprinsă între 100 şi 50 $w.s^{-1}$ şi

— *severă*, hipoxemia (deseori asociată cu hipercapnie) apare la efort muscular mai slab de 50 w.s^{-1}.

Tablou clinic. Semnele clinice asociate cu hipoxemia şi hipercapnia nu sînt specifice acestora, nu apar precoce şi nici măcar nu sînt constante în forma avansată a insuficienţei pulmonare. De aceea, diagnosticul insuficienţei pulmonare se sprijină pe determinarea presiunilor parţiale a O_2 şi a CO_2 în sîngele arterial sistemic; tot acestea furnizează elementele necesare pentru a aprecia evoluţia sindromului.

1. Hipoxemia arterială este relevată clinic de *cianoză*. Pentru a o putea atribui insuficientei oxigenări a sîngelui sistemic, cianoza trebuie să fie prezentă la nivelul unei zone calde, deci cu un debit sanguin periferic adecvat. Mucoasa bucală de la baza buzei inferioare ori sublingual sînt sediile de elecţie pentru constatarea cianozei. Dar şi la acest nivel cianoza poate fi determinată de hipoxemie de stază, dacă vasele periferice sînt contractate, cum se întîmplă în insuficienţa cardiacă ori în şoc. Cianoza este decelată mai uşor la bolnavii cu policitemie, în schimb în anemia severă lipseşte, chiar dacă hipoxemia este marcată, deoarece cantitatea de hemoglobină redusă din sîngele circulant nu este suficientă pentru a da culoarea albastră pielii şi mucoaselor (coloraţia albastră se produce cînd sîngele capilar conţine cel puţin 5 g hemoglobină redusă la 100 ml). Cianoza poate scăpa observaţiei, dacă se examinează la lumina artificială (mai ales fluorescentă) în loc de lumina zilei. Cianoza poate fi uneori greu de decelat la subiecţii cu mucoasa pigmentată. În alte cazuri, cianoza poate fi provocată de prezenţa în sînge a unor compuşi anormali ai hemoglobinei, deşi PaO_2 este normală.

Cianoza este practic totdeauna prezentă, cînd saturaţia cu O_2 a sîngelui arterial coboară sub 70% şi bolnavul nu este anemic. Ea este decelată frecvent (dar nu întotdeauna) cînd saturaţia cu O_2 este mai mică de 80%, ori cînd PaO_2 coboară sub 50 mmHg (6,7 kPa). Aşadar, hipoxemia nu poate fi diagnosticată cu ajutorul cianozei decît cînd PaO_2 coboară sub jumătate din valoarea normală (40 mmHg, sau 5,3 kPa), atingînd pragul sub care viaţa bolnavului este în pericol.

Uneori hipoxemia arterială se însoţeşte de tulburări de cunoştinţă, variind de la un uşor sindrom confuzional la comă, deşi la majoritatea bolnavilor hipoxemia nu alterează activitatea intelectuală. Oricum, tulburările de cunoştinţă sînt mult prea nespecifice pentru a fi utile în diagnosticul insuficienţei pulmonare.

O metodă simplă de a pune în evidenţă hipoxemia constă în administrarea de oxigen timp de cîteva minute: dacă mucoasele devin roz, PaO_2 era diminuată (dar hipoxemia produsă de şunt dreapta-stînga important nu se modifică sub oxigen).

2. Hipercapnia poate fi decelată mai bine decît hipoxemia prin semne clinice, deşi nici în această situaţie nu există semne specifice. Cei mai importanţi indicatori ai hipercapniei sînt semnele neuropsihice integrate în tabloul clinic al encefalopatiei respiratorii (la care însă contribuie în parte şi hipoxemia). Aceste semne pot apărea la niveluri diferite de $PaCO_2$, dar sînt găsite în mod obişnuit cînd $PaCO_2$ urcă la 70 mmHg (9.3 kPa). Semnul cel mai precoce este cefaleea, mai ales cefaleea matinală, provocată de creşterea hipercapniei în timpul somnului cu consecutivă accentuare a hipertensiunii intracraniene; $PaCO_2$ creşte în somn, deoarece în

această stare activitatea formațiunii reticulare scade, conducînd la agravarea hipoventilației alveolare. Hipertensiunea intracraniană poate fi atît de ridicată încît provoacă edem papilar și hipertensiunea lichidului cefalorahidian. Din această cauză nu este excepțional ca la bolnavii cu insuficiență pulmonară în stare gravă să se pună în mod eronat diagnosticul de tumoare cerebrală, dacă nu se determină gazele sanguine. Au mai fost descrise: agitație alternînd cu somnolență, insomnie nocturnă cu inversarea ritmului nictemeral (manifestări care au fost uneori atribuite senilității și tratate, cu efect dezastruos, cu sedative), dezorientare, modificări de caracter, tulburări de memorie. În stadiul avansat, tabloul este dominat de sindromul confuzional și de obnubilare. Starea confuzională și incapacitatea de concentrare sînt frecvent întîlnite la $PaCO_2$ de 80 mmHg (10.7 kPa), deci cînd capnia urcă la dublul valorii normale. La 120 mmHg (16.0 kPa) coma este aproape totdeauna prezentă (valori atît de ridicate de $PaCO_2$ nu pot fi întîlnite decît la bolnavi care respiră în amestec îmbogățit în O_2). Se observă de asemenea frecvent tulburări motorii: asterixis și flapping tremor (tremurături lente, de amplitudine mică, ale mîinilor, practic imposibil de deosebit de tremurăturile observate în insuficiența hepatică). Între semnele neuropsihice și valoarea $PaCO_2$ relația este slabă. Semnele menționate mai sus nu apar în mod necesar împreună. La mulți bolnavi, ele pot lipsi, deși hipercapnia poate fi severă.

3. Dispneea este deseori unicul semn prin care se exteriorizează în clinică insuficiența pulmonară parțială, dar dispneea, *senzația neobișnuită de efort respirator*, poate fi provocată de cauze foarte diferite (afecțiuni toracopulmonare, cardiopatii, anemii, tireotoxicoză, acidoze metabolice etc.). Relația dintre dispnee și gazele sanguine este slabă; sînt binecunoscute cazurile cu dispnee severă de repaus și gaze sanguine normale (astm bronșic) sau, invers, bolnavi cu hipoxemie severă, care nu acuză dispnee. Dealtfel, nu este nimic surprinzător, pentru că *pătrunderea în conștiință a dificultății de a respira* depinde în primul rînd de condițiile mecanice ale ventilației; dispneea ar apărea cînd relația dintre volumul curent cerut și forțele necesare pentru a-l realiza este alterată, fie pentru că cererea de ventilație este excesiv de mare în raport cu nevoile actuale, fie pentru că mușchii ventilatori depun un efort disproporționat de mare față de ventilația-minut realizată, fie pentru că stimularea mușchilor ventilatori nu concordă cu contracția musculară obținută.

În sfîrșit, este cunoscut faptul că în stările avansate ale insuficienței pulmonare globale, bolnavul nu mai acuză dispnee; faptul s-ar înscrie printre semnele neuropsihice generate de hipercapnie (cf. ușurarea respirației pe care o resimte bolnavul în starea de rău astmatic, pe măsură ce $PaCO_2$ crește).

Efectele hipoxemiei și hipercapniei cronice. Efectele respiratorii uzuale sînt dependente de gradul hipoxemiei. În general, cînd PaO_2 coboară sub 40 mmHg (5.3 kPa), creșterea stimulului ventilator (stimulul hipoxic) determină hiperventilație prin creșterea frecvenței mișcărilor respiratorii. Cînd hipoxemia se accentuează și mai mult, poate apărea respirația Cheyne-Stokes sau un alt tip de ventilație periodică. Creșterea hipercapniei se însoțește de deprimarea centrilor respiratori cu consecutivă hipoventilație alveolară (v. mai jos).

Efectele cardiovasculare ale hipoxemiei moderate sînt tahicardia și hipertensiunea arterială sistemică (prin activarea sistemului simpatic); accentuarea hipoxemiei conduce la hipotensiune arterială și tulburări de ritm, care culminează cu fibrilația ventriculară și asistolie. Hipoxia este probabil răspunzătoare de hipertensiunea pulmonară, ca și de îngroșarea mediei arteriolelor pulmonare prin muscularizare la bolnavii în insuficiență pulmonară cronică. Creșterea $PaCO_2$ se însoțește de dilatația arteriolelor, dar și de creșterea debitului cardiac, cu ușoară hipertensiune.

Efectele hematologice: la unii bolnavi în hipoxemie cronică concentrația hemoglobinei și hematocritul cresc, dînd naștere unei policitemii secundare. Creșterea masei eritrocitare, menționată inconstant la acești bolnavi, nu produce de obicei o creștere a hematocritului și a concentrației Hb, pentru că se însoțește de sporirea concomitentă a volumului plasmatic.

Alte efecte sînt: hipersudorația, favorizată de dilatația vaselor cutanate, hipersecreția gastrică cu hiperaciditate provocată de hipercapnie, care determină și hipersecreția bronșică (predominant seroasă), nefropatia cu hiperazotemie și scăderea filtratului glomerular, ca urmare a micșorării debitului sanguin renal. Hipoxia poate conduce la creșterea apei extravasculare pulmonare.

Bolnavii cu hipoxie cronică tolerează mai bine pragul scăzut de PaO_2 la care se desfășoară schimburile gazoase, decît subiecții care sînt expuși brusc la valori joase de PaO_2. Sindromul confuzional lipsește foarte adesea la pneumopații cronici la care PaO_2 variază în jur de 35 mmHg (4.7 kPa), dar este adesea prezent cînd PaO_2 scade brusc la aceeași valoare de la normal. Această comportare diferită nu poate fi explicată prin intervenția mecanismelor compensatorii *pulmonar* (mărirea PaO_2 prin creșterea ventilației), *chimic* (scăderea afinității pentru O_2, care se traduce prin deplasarea către dreapta a curbei de disociere a oxihemoglobinei, cu consecutivă creștere a eliberării O_2 la țesuturi), *circulator* (creșterea debitului cardiac și a perfuziei capilare regionale), *eritropoietic* (creșterea concentrației Hb cu consecutivă creștere a conținutului de O_2 al sîngelui arterial), pentru că nici unul dintre aceste mecanisme în parte și nici conlucrarea lor nu poate asigura organismului posibilitatea de a combate hipoxia.

Adaptarea la insuficiența pulmonară cronică pare să se desfășoare la nivel celular. Modificarea metabolismului celular, a activității enzimatice celulare și creșterea debitului sanguin regional ar putea explica adaptarea la hipoxie.

Tulburarea echilibrului acido-bazic în insuficiența pulmonară. Perturbarea eliminării CO_2 prin plămîni provoacă acidoze respiratorii, cînd CO_2 este acumulat excesiv în organism sau alcaloze respiratorii, cînd CO_2 este eliminat în exces.

Acidozele respiratorii (acidozele prin hipercapnie) survin cînd scade ventilația alveolară, fie pentru că toate unitățile funcționale sînt ventilate insuficient pentru a putea elimina la exterior în întregime excesul de CO_2 adus de sîngele capilar de la țesuturi, fie pentru că numărul unităților cu schimb gazos păstrat a scăzut foarte mult, pentru că majoritatea spațiilor alveolare deși ventilate, sînt neperfuzate ori hipoperfuzate și, în consecință, excesul de CO_2 nu mai poate fi eliminat în măsura producerii lui. În ambele cazuri, rezultatul este acumulare de CO_2 în sîngele sistemic și în țesuturi. Potrivit modului de instalare, acidozele respiratorii se împart în acute și cronice.

Acidozele respiratorii acute pot surveni la subiecți cu plămîni indemni ori la bronhopneumopați. În primul caz, ele sînt provocate de perturbarea mecanismelor centrale de reglare a ventilației (traumatisme, accidente vasculare, tumori, procese infecțioase, intoxicații cu opiacce, barbiturice, alcool, CO_2, anestezice generale etc.), de perturbarea transmisiei impulselor nervoase la mușchii ventilatori (poliomielită, polinevrită, curarizare) ori de ineficacitatea contracției musculare (myasthenia gravis). Acidozele respiratorii care apar la bronhopneumopați însoțesc de obicei stadiul final al BPOC; de asemenea sînt prezente la bolnavii în stare de rău astmatic.

Incapacitatea de a elimina CO_2 în măsura producerii lui conduce la acumulare de CO_2, de H_2CO_3 și la scăderea pH. Intervenția sistemelor tampon (sistemul proteinelor din plasmă și din eritrocit, sistemul bicarbonaților, sistemul fosfaților) limitează și întîrzie efectele nocive ale acidozelor respiratorii, tamponînd excesul de H^+. Aceasta are loc predominant intracelular, schimbul de Na^+ și K^+ intraeritrocitar pentru H^+ plasmatic răspunzînd de aproximativ 53% din totalul capacității de tamponare a sîngelui; migrarea Cl^- și ieșirea HCO_3^- ar asigura 29% și reacțiile cu proteinele plasmatice, fosfații etc. ar fi răspunzătoare de 18% din capacitatea de tamponare. Cînd sistemele tampon sînt depășite — și în retențiile acute de CO_2 faptul este frecvent — pH scade rapid, modificarea lui nefiind corectată decît în zilele următoare prin eliminare renală a excesului de H^+, sub forma acidității titrabile și a sărurilor amoniacale.

Acidozele respiratorii cronice sînt întîlnite în afecțiuni bronhopulmonare cronice (BPOC, mai ales) și în afecțiuni ale cuștii toracice (cifoscolioze) ajunse în stadiul de insuficiență pulmonară. Procesele de compensare parvin să mențină pH aproape normal (de fapt, ușor scăzut), dar nu pot readuce raportul HCO_3^-/H_2CO_3 la normal. Cu cît $PaCO_2$ va fi mai mare, cu atît compensarea va fi mai incompletă. Retenția cronică de CO_2 cu creșterea compensatorie a HCO_3^- plasmatic se însoțește de creșterea PCO_2 și HCO_3^- în lichidul cefalorahidian. Ca urmare stimularea centrală a ventilației este diminuată și crește ponderea stimulării hipoxice a chemoceptorilor periferici. Suprimarea stimulului hipoxic deprimă respirația, ceea ce face ca administrarea nesupravegheată de O_2 să fie periculoasă. Efectele acidozelor respiratorii se exercită în primul rînd asupra sistemului circulator: scade forța de contracție a miocardului, scade consecutiv debitul sistolic, apar disritmii cardiace (datorită hiperkaliemiei și hipokalicitiei provocate de ieșirea K^+ din fibra miocardică pe măsură ce pătrunde H^+), scade reactivitatea vasculară la stimulii presori fiziologici. Nocivitatea hipercapniei crește cu $PaCO_2$: la 45—50 mmHg (6.0—6.7 kPa) apar tahicardie, hipertensiune, mioză; la valori peste 60 mmHg (8,0 kPa) survin manifestări nervoase (secuse musculare, hiperreflectivitate, cefalee, stări comatoase). Intensificarea activității renale și tamponarea excesului de CO_2 și H^+ în celule și, mai ales, în sistemul osos (crește carbonatul de calciu), fac ca în acidozele respiratorii cronice să se stabilească un nou echilibru acido-bazic, care diferă de cel normal prin valori mai mici ale pH sanguin și creșteri ale bicarbonatului standard și ale excesului de baze. Echilibrul nou este însă precar, un aport moderat de acid îl poate altera.

Alcalozele respiratorii sau hipocapnice sînt efectul hiperventilației provocate de stimularea directă sau reflexă a centrilor respiratorii (encefalite, meningite, traumatisme cranio-cerebrale, hemoragii cerebrale, neoplazii, intoxicații endogene, uremice, diabetice, sau exogene, salicilați, sulfamide, toxine), ori de hipoxia asociată unor pneumopatii cronice (fibroze), șuntului dreapta-stînga din cardiopatiile congenitale, anemiei grave, intoxicației cu CO sau cu substanțe methemoglobinizante. Eliminarea excesivă de CO_2 provoacă scăderea PCO_2 și a concentrației H_2CO_3 în sînge și celelalte lichide ale organismului, iar prin scăderea numitorului raportului HCO_3^-/H_2CO_3 face să crească pH. Compensarea alcalozelor respiratorii se face prin transfer de HCO_3^- și K^+ din plasmă în eritrocite și de Cl^- și CO_2 din eritrocite în plasmă, prin creșterea formării de acid lactic și alți acizi organici. 37% din capacitatea de tamponare este asigurată de schimbul Cl^- cu HCO_3^- și producerea de lactat răspunde de 35%. Un rol de prim plan revine centrilor respiratori, a căror activitate este diminuată de scăderea concentrației HCO_3^- în sînge și în LCR. Rinichiul intervine prin creșterea eliminării de HCO_3^-, Na^+ și K^+ și scăderea eliminării H^+ și Cl^-. Compensarea realizată în formele cronice de alcaloză respiratorie aduce pH la normal, dar bicarbonatul standard și excesul de bază sînt diminuate. Consecințele alcalozelor respiratorii sînt determinate de depleția de K^+ cu hipokaliemie consecutivă (tulburări funcționale cardiovasculare, neuromusculare, renale, digestive), de pierderea de Ca^{2+} (hiperexcitabilitate neuromusculară, uneori tetanie), de hipocapnie (vasoconstricție cerebrală cu amețeli, scăderea capacității de concentrare, tulburări de vedere, hiperexcitabilitate psihică și obstrucție bronșică).

Diagnosticul de certitudine al insuficienței pulmonare nu este posibil decît dacă se determină presiunile parțiale ale gazelor sanguine. Acestea permit totodată să se aprecieze mecanismul de producere a insuficienței: scăderea PaO_2 și creșterea $PaCO_2$ față de normal semnalează hipoventilația alveolară, în timp ce diminuarea izolată a PaO_2 orientează către anomalii ale raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ în plămîni.

O metodă simplă dă posibilitatea să se aprecieze (bineînțeles, cu aproximație) dacă insuficiența pulmonară este de tip global (prin hipoventilație alveolară), de tip parțial (prin inegalitatea raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$) ori prin asocierea celor două. În prima eventualitate, suma presiunilor parțiale ale gazelor sanguine este 120 mmHg (16 kPa), identică celei întîlnite la subiecții sănătoși (la bătrîni suma este de 110 mmHg). $PaCO_2$ crește cu același număr de mmHg cu care scade PaO_2; explicația rezidă în faptul că, în absența unei inegalități marcate a raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ în diferitele unități pulmonare (inegalitate care să nu determine o scădere a PaO_2 cu mai mult de 20 mmHg sau 2,7 kPa), între PaO_2 și $PaCO_2$ există o relație lineară cînd subiecții respiră aer atmosferic, la un coeficient respirator de 0,8. În insuficiența parțială, suma coboară sub 120 mmHg (sub 110 mmHg la bătrîni), iar $PaCO_2$ se află în limite normale, pe cînd în forma mixtă, suma PaO_2+PaCO_2 este de asemenea mai mică de 120 mmHg, dar $PaCO_2$ este crescută.

Determinarea repetată a PaO_2 și $PaCO_2$ procură informațiile necesare conducerii tratamentului, mai ales, monitorizării oxigenoterapiei; ele permit să se stabilească presiunea parțială a O_2 în aerul inspirat (PIO_2) necesară pentru a putea corecta o insuficiență severă fără teama de a induce hipoventilație alveolară cu consecutivă narcoză hipercapnică. Pentru aceasta se urmăreşte dinamica PaO_2 în timp ce PIO_2 este progresiv crescută şi concomitent se foloseşte $PaCO_2$ drept indice al ventilaţiei alveolare. La fel, la bolnavii trataţi prin ventilaţie mecanică, determinări repetate de $PaCO_2$ ajută să se stabilească ventilaţia-minut necesară pentru a reduce hipercapnia.

Formele clinice ale insuficienţei pulmonare şi tratamentul lor. Insuficienţa pulmonară este prezentă — cu intensitate variabilă — la un mare număr de bolnavi suferind de boli pulmonare cronice, ca şi în diferite sindroame extrapulmonare. În acest paragraf nu vor fi însă discutate decît particularităţile prezentate de insuficienţa pulmonară care prin severitatea ei impune instituirea unei terapii specifice (oxigenoterapie, ventilaţie mecanică), vizînd corectarea perturbărilor funcţionale ce i-au dat naştere. Aplicarea acestor mijloace terapeutice intră în discuţie, cînd PaO_2 coboară sub 60 mmHg (8 kPa), în unele cazuri asociindu-se creşterea $PaCO_2$ peste 50 mmHg (6,7 kPa), ambele anomalii fiind prezente la bolnavul care respiră aer atmosferic şi se află în repaus muscular.

În clinică, insuficienţa pulmonară de această intensitate poate îmbrăca trei forme, definite de mecanismul ori mecanismele generatoare:

— insuficienţa pulmonară prin hipoventilaţie alveolară;

— insuficienţa pulmonară prin inegalitate a raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ şi

— insuficienţa pulmonară mixtă, în producerea căreia intervin atît inegalitatea raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$, cît şi hipoventilaţia alveolară.

A. *Insuficienţa pulmonară prin hipoventilaţie alveolară,* se caracterizează prin creşterea $PaCO_2$ care se adaugă scăderii PaO_2. Se poate prezenta sub două forme:

— hipoventilaţie alveolară globală şi

— hipoventilaţie alveolară datorită creşterii excesive a spaţiului mort alveolar.

Insuficienţa pulmonară prin hipoventriculaţie alveolară globală survine la bolnavi cu plămîni indemni. Ventilaţia-minut globală, ca şi ventilaţia alveolară sînt micşorate.

Perturbarea este provocată de diminuarea activităţii centrilor respiratori, sau de perturbarea funcţiei peretelui toracic. Cauza cea mai frecventă de deprimare a activităţii centrilor respiratori este intoxicaţia (de obicei voluntară) cu sedative; traumatismele cranio-cerebrale, accidentele cerebro-vasculare, tumorile SNC pot de asemenea conduce la hipoventilaţie; forme mai rare sînt hipoventilaţia alveolară primitivă şi sindromul Pickwick (obezitate, somnolenţă, hipoxemie cu hipercapnie, policitemie, hipertensiune, insuficienţă cardiacă; hipoventilaţia nu este provocată de afectarea plămînilor, nici de obezitate, ci de lezarea formaţiunii reticulare din trunchiul cerebral, probabil prin encefalită).

Perturbarea funcţiei peretelui toracic survine în urma unor afecţiuni neuromusculare: sindrom Guillain-Barré (polinevrita acută infecţioasă), myasthenia gravis, poliomielită, boli demielinizante sau distrofii musculare; la acestea se adaugă intoxicaţia cu curară, sau săruri de decametoniu, traumatismele cuştii toracice şi cifoscolioza (dacă unghiul de incurbare a coloanei vertebrale este accentuat).

Insuficienţa pulmonară prin hipoventilaţie alveolară datorită creşterii excesive a spaţiului mort alveolar poate fi întîlnită la bolnavi cu plămîini indemni, care însă prezintă zone vaste neperfuzate, dar cu ventilație păstrată. Suprimarea ori diminuarea perfuziei se datorește scăderii debitului cardiac și, consecutiv, a presiunii arteriale pulmonare, ca în hemoragii, tromboembolia pulmonară ori septicemie. În teritoriile ventilate, dar neperfuzate nu se petrece schimb gazos, astfel că aceste teritorii se comportă ca spațiu mort alveolar, reducînd ventilația alveolară; organismul reacționează mărind ventilația globală și, implicit, și componenta alveolară (ca și ventilația spațiului mort dealtfel). Dacă se administrează însă droguri cu efect deprimant asupra centrilor respiratori (morfina — indicată în embolia pulmonară!) se poate instala o insuficiență pulmonară acută severă.

Tratamentul hipoventilației alveolare globale provocată de deprimarea centrilor respiratori în intoxicația cu droguri sedative ori narcotice este dictat de tabloul clinic: comă, deseori profundă (bolnavul nu răspunde la stimuli de durere și nu prezintă reflex de tuse), tendința la hipotensiune arterială. În această situație, bolnavul este intubat și ventilat fără a mai aștepta rezultatul dozării gazelor sanguine. Intubația are rolul să evite aspirarea secrețiilor din căile aerifere superioare și a vărsăturii (pentru a împiedica acest lucru se evacuează stomacul). Dozările sanguine arată creșterea $PaCO_2$ la 60—70 mmHg (8.0—9.3 kPa) și diminuarea uneori marcată a PaO_2. Această stare face necesară oxigenoterapia; se evită administrarea de O_2 pur, pentru că poate provoca leziuni pulmonare ireversibile. Concentrația optimă de O_2 în aerul respirat se stabilește astfel încît PaO_2 să fie menținută peste 70 mmHg (9.3 kPa) cu cea mai mică PIO_2 posibilă.

Scăderea forței de contracție a mușchilor ventilatori în poliomielită și sindromul Gullain-Barré, face necesară uneori intubația traheală, care împiedică aspirarea secrețiilor faringiene și a hranei (aceasta este deosebit de periculoasă, pentru că funcția de curățire a arborelui bronșic prin tuse este practic abolită odată cu prăbușirea forței musculare). Asistarea ventilației devine necesară cînd există pericolul de hipoventilație alveolară. Dozarea gazelor sanguine nu este de folos, pentru că momentul optim al instituirii traheostomiei și a ventilației asistate este depășit cînd s-a instalat hipoventilația alveolară. Severitatea, întinderea interesării musculare, viteza progresiunii bolii și eventuala afectare pulmonară hotărăsc momentul actului terapeutic. Criteriile funcționale pulmonare uzitate pentru a aprecia necesitatea intubației sînt cele care depind de mecanica peretelui toracic (frecvența ventilației peste 35 cicli/minut, scăderea capacității vitale sub 15 ml/kilocorp, scăderea VEMS sub 10 ml/kilocorp, scăderea forței inspiratorii sub 25 cmH_2O). Pentru aceasta este necesară ținerea sub observație a bolnavului și determinarea CV de mai multe ori pe zi; cînd CV coboară sub 1 500 ml, intubația devine necesară.

Tratamentul hipoventilației alveolare prin creșterea spațiului mort alveolar nu necesită altă măsură decît oxigenoterapia cu o concentrație de O_2 de 28% în aerul inspirat (dacă perturbarea nu este, ori nu poate fi corectată spontan de organism prin hiperventilație). Această măsură este mai ales indicată, cînd perturbarea se instalează la bolnavi în vîrstă, în perioada postoperatorie, ori la bolnavi care se află sub tratament cu droguri ce deprimă respirația.

B. *Insuficiența pulmonară prin inegalitatea raporturilor* $\dot{V}/\dot{Q}$ se caracterizează prin scăderea PaO_2, presiunea parțială a CO_2 rămînînd normală ori scăzînd ușor. Scăderea PaO_2 este dependentă de debitul sanguin care perfuzează spațiile alveolare hipoventilate. Valoarea normală ori chiar ușor scăzută a $PaCO_2$ este consecința creșterii ventilației globale (stimulată de scăderea PaO_2), care se realizează mai ales pe seama unităților funcționale normal ori hiperventilate (spațiile alveolare cu raporturi $\dot{V}/\dot{Q}$ mici nu-și pot mări substanțial ventilația, din cauza obstrucției conductelor aerifere tributare). Relația dintre $PaCO_2$ și $CaCO_2$ (conținutul de CO_2 al sîngelui arterial) fiind aproape liniară, hiperventilarea teritoriilor normale compensează eliminarea insuficientă a CO_2 în zonele hipoventilate. În schimb, hiperventilarea teritoriilor normale nu compensează scăderea PaO_2 determinată de spațiile alveolare hipoventilate (valoarea mare a PO_2 în sîngele provenit din teritoriile normale se situează în porțiunea superioară aplatizată a curbei de disociere a oxihemoglobinei, unde orice nouă creștere a PO_2 cu ventilația nu se însoțește decît de o discretă sporire a conținutului de O_2).

Această formă de insuficiență pulmonară este întîlnită, mai ales, la bolnavii cu BPOC, în astmul intricat, în pneumopatia interstițială difuză, în insuficiența ventriculară stîngă.

Tratamentul acestei insuficiențe pulmonare constă în primul rînd, în administrarea de O_2. Principiile oxigenoterapiei sînt prezentate în paragraful următor.

C. *Insuficiența pulmonară mixtă* se caracterizează prin creșterea $PaCO_2$ (peste 50 mmHg=6.7 kPa) datorită hipoventilației alveolare și scăderea PaO_2 la un nivel mult mai jos decît ar fi fost de așteptat potrivit $PaCO_2$ (suma $PaCO_2+PaO_2$ este mai mică de 120 mmHg, respectiv, de 110 mmHg la bătrîni, datorită inegalității raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ în unitățile funcționale pulmonare).

Cauza cea mai frecventă a acestei forme de insuficiență este BPOC, care perturbă funcția pulmonară prin:

— reducerea mecanică a ventilației;

— alterarea schimburilor gazoase (pe de o parte, eliminare nesatisfăcătoare a CO_2 provocată de tulburarea amestecului gazos intraalveolar, cu creștere — uneori excesivă[1] a spațiului mort alveolar, pe de alta, diminuarea transferului O_2 din aerul alveolar în sîngele capilar în unitățile hipoventilate);

— scăderea sensibilității la CO_2 a centrilor respiratori, cu rezultat că stimularea ventilației este dată de impulsele generate de hipoxemie plecate de la chemoceptorii carotidieni.

Tratamentul insuficienței pulmonare mixte se confundă cu tratamentul exacerbărilor acute ale BPOC, cauza ei cea mai frecventă. Atitudinea terapeutică și succesul măsurilor luate depind, poate într-o măsură mai mare decît în multe alte condiții morbide, de precocitatea recunoașterii tendinței la decompensarea respiratorie. Dacă în formele secretante debutul este relativ ușor de surprins (volumul și purulența sputei cresc, după o infecție a căilor aerifere superioare), de multe ori puseul acut începe insidios și bolnavul nu ajunge la medic decît cînd au apărut semnele neuropsihice (confuzia mintală, mai ales). Tratamentul urmărește în primul rînd suprimarea ori reducerea hipoxemiei prin administrare de O_2.

---

[1] Cînd creșterea spațiului mort este excesivă — cu alte cuvinte, cînd unitățile cu raporturi $\dot{V}/\dot{Q}$ mari devin foarte numeroase, — creșterea ventilației — minut globale nu mai poate compensa mărirea ventilației spațiului mort și ia naștere hipoventilația alveolară.

Oxigenoterapia. Hipoxemia arterială (cu excepția celei provocate de un scurtcircuit vascular anatomic dreapta-stînga) este corectată prin creșterea concentrației oxigenului în aerul inspirat; odată cu ea este amendată și hipoxia tisulară consecutivă perturbării funcției respiratorii a plămînilor. Administrarea de O_2 în aerul inhalat determină creșterea presiunii parțiale a acestui gaz în aerul alveolar (PAO_2) din toate spațiile alveolare deservite de căi aerifere permeabile. Creșterea presiunii parțiale a O_2 în sîngele arterial (PaO_2) este — în primul rînd — rezultatul măririi PAO_2 în spațiile hipoventilate, dar cu perfuzie păstrată (aportul suplimentar de O_2 în teritoriile hiperventilate în raport cu perfuzia lor nu ameliorează decît în mică măsură conținutul de O_2 al sîngelui care le părăsește, deoarece acesta era aproape complet saturat cu O_2 încă dinainte de instituirea oxigenoterapiei).

Administrarea de O_2 este necesară în toate cazurile de hipoxie tisulară, dar recunoașterea acesteia este dificilă, pentru că aportul de O_2 la țesuturi nu depinde numai de PaO_2 și de conținutul de O_2 al sîngelui arterial (CaO_2), ci și de debitul cardiac, de fluxul sanguin regional și de afinitatea sîngelui pentru O_2; ca urmare, o hipoxemie arterială severă (PaO_2=40 mmHg sau 5,3 kPa) poate fi compatibilă cu eliberarea unei cantități adecvate de O_2 la țesuturi.

Hipoxia tisulară poate fi evaluată prin determinarea presiunii parțiale a O_2 în sîngele venos amestecat (PvO_2), obținut prin cateterism cardiac.

Determinarea $P\bar{v}O_2$ nu este însă practicabilă în investigația de rutină. În practică, hipoxia tisulară este suspectată cînd valoarea PaO_2 scade sub 60 mmHg (8 kPa). Eventualitatea existenței acestei anomalii este foarte probabilă, dacă hipoxemiei arteriale de această severitate i se asociază semne clinice de suferință tisulară cerebrală, cum sînt modificări de caracter ori confuzie mintală, ce se instalează insidios, la debut fiind atît de discrete încît nu sînt sesizabile decît celor care cunosc bine comportarea normală a subiectului afectat.

În episoadele acute ale BPOC, oxigenul administrat în orice concentrație nu agravează hipoventilația alveolară, la majoritatea cazurilor. Totuși, cum sînt cazuri în care această reacție nedorită și periculoasă se poate produce, se administrează oxigenul într-o concentrație astfel aleasă încît să corecteze hipoxemia severă fără riscul de a agrava hipoventilația. În practică, O_2 este administrat sub controlul gazelor sanguine, concentrația O_2 în amestecul inspirat fiind urcată astfel încît PaO_2 să se ridice la 50 mmHg (6.7 kPa) fără accentuare a hipercapniei; în unele cazuri, însă, și acest nivel este asociat cu agravarea hipoventilației, așa că nivelul acceptat este mai redus. Cum valorile mici ale PaO_2 observate în exacerbările acute ale BPOC sînt situate pe porțiunea abruptă a curbei de disociere a oxihemoglobinei, chiar o creștere mică a PaO_2 se va însoți de o mărire importantă a saturației cu O_2 a sîngelui arterial (SaO_2); de exemplu, o creștere a PaO_2 de la 25 mmHg (3.3 kPa) la 40 mmHg (5.3 kPa) urcă SaO_2 de la 40 la 70%; pentru aceasta, concentrația O_2 în aerul inspirat trebuie să urce de la aproximativ 21% (cît este în aerul atmosferic) la 28%. La această concentrație, hipoxemia severă este îndepărtată, iar pericolul hipoventilației este redus la minimum. Dacă bolnavul prezintă hipercapnie înainte de instituirea O_2, ori dacă se știe că oxigenoterapia îi determină hipoventilație, se începe tratamentul cu o concentrație de 24% O_2 în aerul inspirat și, dacă după 2—3 ore de administrare nu apar semnele instalării unei hipoventilații severe, se crește concentrația la 28% O_2. Semnele premonitorii ale hipoventilației severe sînt:

— confuzia mintală;

— dispariția reflexului de tuse;

— creșterea continuă a $PaCO_2$. Sub acest ultim aspect, este mai relevantă tendința continuă de creștere decît valoarea absolută a $PaCO_2$. Sînt citate cazuri în care $PaCO_2$ măsura 70 mmHg (9.3 kPa) și totuși bolnavul era prezent în mediu, tușea, coopera la efectuarea fizioterapiei. La bolnavii susceptibili să ajungă în stadiul de hipoventilație alveolară cu narcoză hipercapnică, $PaCO_2$ crește curînd după instituirea oxigenoterapiei cu 20—30 mmHg (2.7—4.0 kPa) și continuă să se mărească. În linii generale, dacă valoarea inițială a $PaCO_2$ se află sub 65 mmHg (8.7 kPa), pericolul de narcoză hipercapnică este foarte mic, dar dacă $PaCO_2$ inițială depășește acest nivel, nu se poate încerca decît o ameliorare modestă (și totuși eficace) a PaO_2, pentru că altfel pericolul de narcoză crește. Augmentarea inițială a $PaCO_2$ după începerea oxigenoterapiei nu este în mod obligatoriu urmată de narcoză hipercapnică, dar impune supravegherea continuă a acestor bolnavi.

O schemă practică de instituire a oxigenoterapiei este următoarea:

1. La bolnavii fără sindrom obstructiv, nu se administrează O_2 decît dacă PaO_2 coboară sub 60 mmHg (8 kPa); se exceptează bolnavii la care spațiul mort alveolar poate să crească excesiv, ca urmare a scăderii perfuziei în unitățile funcționale situate în zonele superioare odată cu diminuarea presiunii arteriale pulmonare (hemoragii, șoc); la aceștia O_2 se administrează profilactic;

2. La bolnavii cu sindrom obstructiv, se administrează O_2 dacă PaO_2 coboară sub 50 mmHg (6.7 kPa). Dacă $PaCO_2$ inițială este mai mare de 50 mmHg (6.7 kPa), se începe cu o concentrație de O_2 de 24% în aer, care poate fi crescută la 28%, dacă nu apar semne de instalare a narcozei hipercapnice; dacă $PaCO_2$ inițială este sub 50 mmHg (6.7 kPa), se administrează de la început un amestec gazos cu 28% O_2.

3. La bolnavii cu șunt anatomic dreapta-stînga masiv, ori cu un important amestec venos (infarct miocardic, insuficiență ventriculară stîngă, după intervenții pe cord) se administrează concentrații cît se poate de ridicate de O_2 pentru a spori O_2 transportat, mărind componenta dizolvată în plasmă.

Oxigenoterapia nu trebuie întreruptă brusc, înainte de ameliorarea apreciabilă a hipoxemiei, altfel PaO_2 poate să coboare sub nivelul inițial. Colabarea unor unități pulmonare care conțin aer alveolar foarte bogat în O_2 prin absorbția completă a gazului, odată administrarea de O_2 suprimată, şi abolirea vasoconstricţiei compensatoare în teritoriile hipoventilate, care persistă un timp şi după suprimarea oxigenoterapiei, par să explice diminuarea PaO_2 sub nivelul iniţial. Uneori, scăderea PaO_2 în aceste condiţii poate să atingă nivelul la care apar leziuni ale SNC.

Metode de administrare a O_2. Dispozitivele cu ajutorul cărora se administrează O_2 sînt de două tipuri:

— unele permit administrarea O_2 în concentraţie constantă în aerul inspirat, indiferent de tipul ventilator al bolnavului; cele mai multe sînt aplicaţii ale principiului lui Venturi (în trecerea prin căile care îl conduc la bolnav, fluxul de O_2 antrenează aer atmosferic în proporţie fixă prin orificii menajate în aceste căi);

— alte dispozitive administrează O_2 la un debit fix, care poate fi stabilit între 0,5 şi 20 l min^{-1}. Cu aceste dispozitive, PIO_2 variază în funcţie de debitul la care este furnizat O_2 şi de tipul ventilator al bolnavului (frecvenţa şi amplitudinea mişcărilor ventilatorii).

Dispozitivele cele mai folosite sînt: *Ventimask* (o mască de plastic alimentată cu O_2 printr-un tub cu efect Venturi, care asigură un bun amestec al O_2 cu aerul atmosferic şi furnizează amestecuri gazoase cu concentraţii de 28% O_2 pentru un debit de O_2 de 4 l min^{-1}, *cortul de* O_2 care permite administrarea de amestecuri cu 25—33% O_2 la bolnavi neliniştiţi ori în stare de inconştienţă, *sonda nazală*, sau *rama de ochelari Tudor-Edwards*, ultima avînd avantajul că nu necesită intubarea foselor nazale, capetele tubulaturii rămînînd la nivelul nărilor, *măşti faciale de plastic*.

Oxigenul poate fi furnizat din butelii portabile, astfel încît administrarea lui să se facă continuu, inclusiv în cursul perioadei de activitate a bolnavului (care nu poate fi îndeplinită fără aport de O_2 suplimentar). În cazurile de hipoxemie gravă, ireversibilă, O_2 trebuie administrat continuu timp de minimum 15 ore din 24; acest lucru devine posibil datorită aparatelor care concentrează O_2 din aerul atmosferic, absorbînd azotul la trecerea fluxului de aer printr-o sită moleculară; oxi-concentratoarele furnizează O_2 în concentraţie de 92—98% care apoi este administrat la un debit de 2—4 l min^{-1} cu ajutorul unei rame Tudor-Edwards, astfel încît bolnavul primeşte un amestec gazos cu 24 ori 28% O_2.

Dacă oxigenul este administrat prin mască sau sondă nazală, nu este necesară o umidificare suplimentară, deoarece la trecerea prin căile aerifere superioare fluxul de aer se încarcă cu 43 mg apă la litru (cantitatea de apă care saturează amestecul gazos la 37°); dacă însă O_2 este administrat prin tub de traheostomie, umidificarea este obligatorie, pentru că altfel activitatea de curăţire a cililor vibratili ai celulelor mucoasei traheo-bronşice nu se mai produce. Umidificarea se face trecînd fluxul de aer îmbogăţit în O_2 printr-o coloană de apă încălzită (dacă apa este la temperatura camerei, umidificarea este insuficientă, de numai 13 mg apă la litru).

Efecte deletere ale oxigenoterapiei. Administrarea de O_2 la bolnavi cu hipoxemie şi hipercapnie accentuate poate provoca deprimarea centrilor respiratori şi narcoză hipercapnică; pentru evitarea acestor accidente v. cap. 1.6.

Dacă se administrează O_2 în concentraţii ridicate (peste 60%) timp îndelungat (de exemplu, în şunt masiv dreapta-stînga, infarct miocardic), este posibil ca surfactantul alveolar să fie inactivat și ca urmare, să se producă atelectazie în zone întinse; endoteliul poate fi de asemenea lezat. Aceste alterări apar după cîteva ore de administrare de O_2 100% și după aproximativ 36 ore de oxigenoterapie în concentrație de 60%. Concentrații mari de O_2 nu se realizează — în mod obișnuit — decît în aparatele de respirație artificială și pentru aceasta se recomandă să nu se ridice concentrația O_2 în aceste aparate la niveluri mai mari decît cele necesare pentru a reduce hipoxemia. De asemenea, administrarea de O_2 în concentrații mari la copii (de exemplu, în tratamentul detresei respiratorii a nou-născutului) trebuie supravegheată pentru a evita ca PaO_2 să crească peste nivelul normal, altfel apare pericol de fibroplazie retrocristaliniană cu cecitate. Alt efect nedorit este atelectazia, provocată de administrarea de O_2 pur sau în concentrații foarte mari; ea este rezultatul eliminării azotului din aerul alveolar și apoi a absorbției complete a O_2; alterarea surfactantului alveolar ar juca de asemenea un rol. În sfîrșit, dacă se administrează O_2 hiperbar pot să apară convulsii, probabil prin efecte toxice asupra enzimelor celulelor cerebrale; convulsiile ar apărea mai frecvent cînd O_2 se administrează la presiunea de 3 atmosfere.

Stimulantele respiratorii. Niketamida, salicilații, aminofilina, amifenazola, prethcamida (Micoren) și clorhidratul de doxapram (Dopram) sînt cele mai utilizate stimulante respiratorii. Recent, la aceste droguri cu acțiune centrală s-a adăugat almitrina (Vectarion) care stimulează corpusculii carotidieni și al cărei efect se exercită atît asupra ventilației, cît și asupra perfuziei, reducînd procentul unităților funcționale cu raporturi $\dot{V}/\dot{Q}$ mari.

Indicația stimulantelor respiratorii este prevenirea hipoventilației alveolare care poate să survină la bolnavii cu exacerbări acute ale BPOC și hipoxemie arterială severă, ca o consecință a oxigenoterapiei instituite. Pentru aceasta singura cale de administrare eficace este cea intravenoasă. Dintre stimulantele cunoscute, doxapramul și almitrina par să fie cele mai utile. Ele sînt folosite de cele mai multe ori la bolnavii la care — deși tratamentul a fost condus corect — $PaCO_2$ continuă să crească în cursul administrării de O_2; în astfel de cazuri, perfuzii cu doxapram (3 mg/min) reușesc uneori să reducă hipercapnia, ori dacă nu, dau terapeutului răgazul necesar pentru a pregăti instalarea ventilației mecanice. Oricum, controale repetate ale gazelor sanguine sînt necesare pentru a putea decide dacă și cînd devine indicată instalarea ventilației mecanice.

Kineziterapia respiratorie. Procedeele terapeutice din această categorie utilizate la bolnavii cu insuficiență pulmonară severă, de obicei secundară unei exacerbări acute a BPOC, favorizează eliminarea secrețiilor (apăsare pe torace, percuție, vibrații care mobilizează secrețiile din conductele aerifere mici în cele mari, drenajul postural) și cresc ventilația-minut prin mișcări ventilatorii ample și lente. Procedurile trebuie aplicate la interval de 2—3 ore.

Alte mijloace terapeutice sînt cele care se adresează procesului care a generat episodul acut: antibioterapie, corticoterapie, ori tind să amelioreze atît raporturile $\dot{V}/\dot{Q}$, cît și ventilația alveolară prin dilatarea conductelor aerifere. Derivații de xantină, orciprenalina, anticolinergicele (bromura de ipratropium) sînt printre cele mai folosite.

Secretoliticele, ca N-acetilcisteina, Bisolvonul, guaiacolul, aerosolii cu ser fiziologic, ori cu apă minerală hipotonă, pot contribui la restabilirea patenței căilor aerifere și, în modul acesta, ameliora ventilația.

Traheostomia și ventilația artificială. Indicațiile traheostomiei și ventilației artificiale sînt:

— incapacitatea de a se readuce PaO_2 la un nivel minim compatibil cu un aport satisfăcător de O_2 la țesuturi, fără a genera concomitent hipoventilația alveolară cu narcoză hipercapnică;

— reanimarea bolnavului inconștient (este vorba în special de bolnavi de BPOC în puseu acut cărora li s-a administrat în mod eronat O_2 în concentrație mare) și la care există pericolul asfixiei prin salivă, secreții bronșice, vărsături.

Contraindicația principală este limitarea excesivă a rezervelor ventilatorii înainte de puseul acut; este puțin probabil ca un bolnav care înainte de exacerbarea BPOC era deja un infirm confinat la pat, să beneficieze de traheostomie și ventilație mecanică. În astfel de cazuri, singura soluție este continuarea tratamentului de rutină, neinstrumental, pentru că uneori, deși starea este foarte gravă, pacientul poate supraviețui.

Ventilația mecanică constă în corectarea hipoventilației alveolare cu ajutorul unor dispozitive sau aparate mecanice. Ventilația mecanică poate fi clasificată în *ventilație asistată,* care cuprinde măsurile prin care se urmărește creșterea ventilației spontane, deci cu participarea bolnavului, și *ventilația controlată,* cuprinzînd procedee care se desfășoară fără participarea bolnavilor.

Aparatele folosite pentru a ventila mecanic pacientul cuprind dispozitive foarte simple, precum calea aeriferă Brook sau sacul Ambu, pe de o parte, iar pe de alta, aparate sofisticate, care ventilează plămînii producînd fie un flux de aer reglabil, fie presiuni constante (și reglabile) în cursul inspirației.

Efectele ventilației mecanice sînt:

— creșterea ventilației — minut globale și, implicit, creșterea ventilației alveolare;

— ameliorarea distribuției intrapulmonare a aerului inspirat;

— diminuarea lucrului mecanic ventilator; consecința lor este:

— reducerea hipercapniei și a hipoxemiei.

Este necesar ca ventilația prin aparat să fie adaptată nevoilor metabolice ale organismului și să se evite ca bolnavul „să se lupte“ cu aparatul, încercînd să obțină mai mult aer (efectul — în această condiție — poate fi invers: crește travaliul ventilator!). De asemenea este necesar să se evite hiperventilarea instrumentală a plămînilor, pentru că aceasta poate converti acidoza respiratorie în alcaloză metabolică, afectînd circulația cerebrală și miocardică.

Reușita ventilației mecanice, ca și diminuarea frecvenței complicațiilor tardive (de exemplu, stricturi traheale prin utilizarea unor canule de traheostomie nepotrivite ori rău amplasate), depinde de: modul în care se face intubarea, de aspirarea regulată a secrețiilor bronșice, de umidificarea și încălzirea aerului care scurtcircuitează căile aerifere superioare (unde se produce în mod normal umidificare și încălzire), reglarea corectă a volumului curent ventilat și a concentrației O_2 în aerul inspirat (sub controlul determinărilor gazelor sanguine), drenajul postural și favorizarea tusei pentru a facilita eliminarea secrețiilor (mai ales la bolnavii cu perturbare a funcției musculare).

Prognosticul insuficienței pulmonare tratate în modul acesta poate fi rezumat astfel: 70% dintre bolnavii cu BPOC supraviețuiesc primului episod de insuficiență pulmonară acută; la un an de la primul episod mai sînt în viață 50%, iar după doi ani, 30%. Procentele par să se amelioreze la cei la care s-a instituit oxigenoterapia continuă.

Profilaxia insuficienței pulmonare cronice se suprapune cu profilaxia bolilor care o provoacă. Episoadele de insuficiență pulmonară acută care survin la bolnavii cu insuficiență pulmonară cronică prin sindrom obstructiv pot fi uneori evitate, dacă se intervine prompt la cele mai mici semne de agravare a stenozei bronho-bronhiolare. Administrarea la timp a secretoliticelor, instituirea sau adaptarea promptă a corticoterapiei, ori a antibioterapiei în cazurile indicate pot să împiedice agravarea hipoxemiei și apariția hipercapniei severe.

Recuperarea bolnavilor după un episod de insuficiență pulmonară acută necesită să se recurgă la proceduri adecvate de kineziterapie respiratorie, al căror rezultat este cu atît mai favorabil cu cît sînt instituite mai precoce și cu cît durata aplicării lor se prelungește mai mult în timp. Respectînd aceste condiții au putut fi obținute ameliorări — uneori considerabile — ale parametrilor ventilatori, dar mai ales ale schimburilor gazoase în repaus și la efort, cu consecința că toleranța la efort a acestor bolnavi se îmbunătățește.

BIBLIOGRAFIE

Cumming G., Semple St. — Disorders of the respiratory system, Blackwell Scientific Publications Ltd., Oxford, London, Edinburgh, Melbourne, 1980.

Duțu Șt., Teodorescu Exarcu I. — Fiziologia și fiziopatologia respirației, Editura medicală, București, 1979.

Egan D. F. — Fundamentals of Respiratory Therapy, Mosby Company St. Louis, 1973.

Fishman A. P. — Pulmonary diseases and disorders, McGraw-Hill Book Company, New York, 1980.

Gunther C. C., Welch N. H. — Pulmonary Medicine, Lippincott Co.J.B. Philadelphia, 1977.

Hertle F. H. — Spezielle antidistruktive Therapie der respiratorischen Insuffizienz, **Ther. Woche,** 31, 103—108, 1981.

Saunders K. B. — Clinical physiology of the lung, Blackwell Scientific Publications Ltd., London, Oxford, Edinburgh, Melbourne, 1977.

Sykes M. K., McNicol M. W., Campbell E.J.M. — Respiratory Failure, Blackwell Scientific Publications Ltd., Oxford, London, Edinburgh, Melbourne, 1976.

West J. B. — Ventilation, blood flow and gas exchange, ed. a III-a, Blackwell Scientific Publications, Oxford, London, Edinburgh, Melbourne, 1977.

36.

URGENȚELE APARATULUI RESPIRATOR

În acest capitol au fost incluse o serie de sindroame care prin gravitatea lor impun o recunoaștere rapidă și o terapie de urgență, adesea salvatoare pentru viața bolnavului. Ele pot surveni în cele mai diferite îmbolnăviri pulmonare, constituind de obicei o etapă, o complicație, uneori numai un simptom al acestora, dar care se pot ivi și în mod independent de orice altă boală, cel puțin în aparență. În acest caz sindromul poartă calificativul de „idiopatic". Aceste stări, aparent primitive, justifică și mai mult existența unui astfel de capitol, deși cîteodată el va conține unele paralelisme sau chiar repetarea celor spuse în paragrafele anterioare.

Vom trata aici hemoptizia, pneumotoraxul și sindroamele de insuficiență respiratorie acută, care la rîndul său cuprinde sindromul edemului pulmonar, sindromul intoxicațiilor cu gaze iritante și caustice pentru epiteliul respirator, plămînul în stările de șoc, respectiv stopul respirator.

1. HEMOPTIZIA

Definiție. Este o manifestare pulmonară caracterizată prin evacuarea pe gură a unui sînge provenit din căile respiratorii și din alveole conținînd mărgele de aer și mucus bronșic.

Etiologie. Hemoptizia poate surveni în orice boală pulmonară și la oricare vîrstă, dar este mai frecventă la adulți decît la copii.

Cauzele cele mai comune ale hemoptiziilor sînt tuberculoza, tumorile bronșice, bronșectaziile, aspergiloza, fistulele arterio-venoase pulmonare.

Patogenie. La producerea hemoptiziilor participă un factor mecanic și altul nervos reflex, precum și o serie de factori ajutători. Factorul mecanic variază potrivit particularităților etiologice ale cazului. La baza factorului mecanic stă uneori creșterea rapidă a unei formațiuni tumorale (parazitare, maligne, aneurismele sau de altă natură) iar alteori staza pulmonară pasivă declanșată de insuficiența ventriculară stîngă (consecutivă unei valvulopatii, unei scleroze renale, a unei hipertonii etc.).

În rîndurile factorilor adjuvanţi figurează unele procese cito- şi histolitice tuberculoase, gangrenoase, imunalergice, de obliterare vasculară aferentă etc.).

Factorul reflex se declanşează în momentul în care hipoxia alveolară şi hipoxemia sanguină ating un nivel ce are drept urmare constricţia sfincterului precapilar urmată de vasodilataţia capilarelor. Intrarea în joc a elementelor amintite are ca urmare devierea circulaţiei sanguine din zona unor alveole hipoventilate spre cea a celor încă normal aerate, iar dilatarea capilară are drept urmare, creşterea permeabilităţii capilare şi prelungirea timpului de contact între hematii şi oxigenul alveolar, o compensare pentru scăderea debitului circulator prin ameliorarea difuziunii. În unele cazuri creşterea permeabilităţii capilare între măsura, şi mai ales în prezenţa factorilor adjuvanţi apare o hemoptizie capilară (7).

Există şi factori ajutători cu caracter individual, care intervin atunci cînd la condiţii egale unele persoane fac hemoptizii, iar altele nu. Între aceştia factorii meteorologici pot să aibă un rol deosebit. Nu există o specificitate între anumiţi factori meteorologici şi apariţia de hemoptizii. Ele apar mai mult la schimbarea bruscă a acestora.

Unii factori endocrini favorizează apariţia de hemoptizii, aşa cum sînt cele ritmate de fluxul menstrual, pe care uneori îl înlocuiesc.

Morfopatologia hemoptiziilor este destul de săracă în date. Urmele rupturilor mecanice sau ale efracţiilor vasculare nu pot fi decît foarte rar demonstrate. Chiar şi în cazuri cu moarte fulgerătoare, ulceraţii şi mai ales discontinuităţi vasculare sînt rar descoperite. Ele pot fi demonstrate doar în cazul anevrismelor arterio-venoase prezente într-o cavernă tuberculoasă sau în cel al unor anevrisme arterio-venoase din domeniul circulaţiei pulmonare. Cea mai frecventă prezenţă morfopatologică este hemoragia alveolară şi interstiţială de ordin capilar.

Tabloul clinic îmbracă aspecte variate, corelate cu etiopatogenia şi abundenţa hemoptiziei.

Sindromul nu are de obicei prodrom, deşi este precedat cîteodată de stări de nelinişte şi de anxietate. Alteori astfel de stări pot apărea în timpul hemoptiziei. Sînt cazuri în care nu se poate găsi nici o cauză evidentă de hemoptizie. Ea apare brusc, fără vreun efort, uneori chiar în somn.

Sînt cazuri cînd bolnavul simte o hîrîială şi o senzaţie de căldură într-o anumită zonă a uneia dintre cele două hemitorace. Odată cu apariţia primelor evacuări de sînge, majoritatea bolnavilor devin anxioşi şi agitaţi. Ei devin palizi şi tahicarzi. Sîngele aerat, poate fi eliminat pe nas şi pe gură şi se coagulează destul de încet.

Examenul fizic este relativ sărac. Bolnavii sînt palizi, tahicardici şi prezintă la ascultaţie raluri umede, greu de precizat dacă sînt condiţionate de leziunea provocatoare sau de obstrucţia prin cheag a căilor respiratorii. Adeseori hemoptizia se însoţeşte, în raport cu etiopatogenia ei, de febră abia schiţată sau mai mare.

Examenul radiologic nu arată de multe ori decît leziunea de bază, alteori hemoptizia determină modificări radiologice în funcţie de complicaţia care a survenit. Aşa este atelectazia masivă ce se observă în sindromul de obstrucţie prin mulaj bronşic unilateral, imaginea pneumonică în caz de obstrucţie a unei bronşii de gradul doi sau trei şi imaginea bronhopneumonică, cîteodată chiar miliară bilaterală, ce se dezvoltă în formele diseminative bronhogene.

Examenul paraclinic nu aduce nimic semnificativ. În pierderile mari de sînge se observă modificări de hematocrit, leucocitoză, hemoglobinodiluție etc. În hemoptizia de durată, chiar dacă este mică, pot surveni uneori fenomene de spoliere a factorilor de coagulare.

Evoluția și prognosticul hemoptiziei. Se cunosc hemoptizii fulminante, în care moartea survine la sfîrșitul primului episod de sîngerare. Moartea este pricinuită în primul rînd de sufocația acută pe care o aduce după sine obstrucția bronșică și mai puțin starea de șoc hemoragic, care nici n-a avut încă timp să se instaleze. În general însă, hemoptiziile ce nu duc la o moarte fulgerătoare, sfîrșesc prin a se opri, dacă nu survin complicații. Dintre acestea, sînt frecvente pneumoniile consecutive diseminării bronhogenă a cheagurilor de sînge. Dacă obstrucția bronșică cuprinde un singur hemitorace, tabloul clinic seamănă cu cel din infarctul pulmonar: junghi toracic ce taie respirația și dispnee cu senzația de sufocare. Evoluția poate fi favorabilă dacă cheagul obstruant a putut fi evacuat. În fine, se mai cunoaște și o miliară posthemoptoică cu patogenie incomplet elucidată.

Diagnosticul pozitiv al hemoptiziilor se face atît prin eliminarea altor forme de sîngerare evoluînd sub masca hemoptiziilor (pseudohemoptizie de origine extrapulmonară, cît și prin anumite criterii, cum ar fi prezența bulelor de aer, făcînd corp comun cu sîngele expectorat, absența de resturi alimentare, prezența de mucus sau puroi, reacție alcalină, prezența de leziuni și antecedente pulmonare.

Vor trebui diferențiate în primul rînd eliminările de sînge din nas și mai ales din compartimentele posterioare ale acestuia. Ele irită prin scurgerea lor laringele și provocînd tuse creează falsa impresie că provin din plămîn. Așa este situația în polipoza choanelor.

Hemoragiile gingivale și cele din pioreea alveolară dau des spute hemoptoice. Ele sînt ușor de recunoscut prin inspecția cavității bucale și după pata de sînge pe care o lasă pe pernă. Sîngerarea poate fi reprodusă prin spălarea dinților cu peria.

Hemoragii ale limbii pot să apară în caz de malformații congenitale chistice ale gîtului, în caz de varicozități, venectazii sau anevrisme arteriosclerotice ale vaselor de la baza limbii, în caz de cancere, hemangiosarcoame sau alte afecțiuni maligne ulcerate. Nu trebuie trecute cu vederea nici traumatismele teritoriului în cauză, sau litiaza glandelor salivare, oricît de rare ar fi ele. Uneori o pseudohemoptizie poate fi provocată de tumori sau inflamații ale laringelui, organ care trebuie explorat cu atenție.

Pseudohemoptiziile pot apare de asemenea în cursul unor sindroame hemoragice (hemofilie, purpură trombocitopenică, telangiectazie hemoragică Osler-Rendu. Alteori afecțiuni ale amigdalelor (flegmon, cancer) pot fi cauză de pseudohemoptizii. Uneori hemoragiile de aspect hemoptoic provin chiar din laringe. Așa se întîmplă în cursul dezvoltării unei polipoze, a unui cancer sau a unei tuberculoze laringiene. Mulți autori consideră însă hemoragia laringiană ca o adevărată hemoptizie.

În toate cazurile amintite diagnosticul diferențial se bazează pe punerea în evidență, printr-o metodă optică sau de laborator a cauzei extrarespiratorii a pseudohemoptiziei.

Un loc aparte îl ocupă diferențierea hematemezei de hemoptizie. Prima este de origine digestivă, făcînd parte din sindromul hemoragiilor digestive superioare. Tabelul I redă sinoptic specificînd criteriile de diferențiere:

Tabelul I

Diferențierea sîngerărilor digestive de cele respiratorii

	Hemoptizie	Hematemeză
Culoarea sîngelui	Roșu rutilant	Culoare progresiv închisă, pînă la negru
Eliminare	Prin tuse, dar cel înghițit poate fi și vărsat	Prin vărsătură, dar poate fi expulzat și prin tuse dacă se scurge pe laringe
Reacția	Alcalină	Acidă (cu excepția hemoragiei esofagiene)
Conținut	Bule de aer, spumă, mucus, puroi	Resturi alimentare, mucus gastric, bilă
Evoluție	Tendință la repetare	Tendință la oprire spontană
Melenă	Poate fi prezentă dacă sîngele s-a înghițit	Este totdeauna prezentă
Antecedente	Pulmonare	Digestive

Examinările paraclinice pun în evidență modificări variabile de la un caz la altul, avînd în vedere etiologia foarte diferită a sindromului.

Forme particulare de hemoptizie: în raport cu factorii etiologici aflați în cauză, tablourile clinice cu caracter general descrise anterior se modifică atît ca patogeneză, ca simptomatologie, cît și ca tratament. Iată principalele îmbolnăviri pulmonare ce se întovărășesc de hemoptizii:

Hemoptizia în tuberculoză: potrivit datelor clasice hemoptizia apare în 70% din cazurile de tuberculoză ținută în evidență. După datele lui Moisescu (9), depistarea precoce și terapia eficientă a tuberculozei a scăzut la 10—20%, frecvența acestui sindrom la bolnavii cu tuberculoză. Substratul anatomo-patologic al hemoptiziei tuberculoase este de cele mai multe ori alveolita hemoragică declanșată de hipoxie.

În mod excepțional hemoptizia poate să apară și cu ocazia perforării unui vas important prin limfonoduli cazeoși. Ulcerații sau rupturi vasculare pot surveni în urma ruperii cordajelor intracavitare conținînd anevrisme arteriovenoase descrise de Rassmüssen. Alteori anevrismul este de dată mai recentă și servește de șunt în scopul derivării circulației sistemice din zone neaerate, momentan închise pentru schimburile gazoase. La zona de contact între un proces cazeos activ și un segment vascular se produce o ectazie pe seama cazeomului. Așa se explică existența hemoragiilor rebele la terapia uzuală.

Hemoptiziile legate de vasele de neoformație survin de asemenea des. O ultimă eventualitate patogenică o constituie hemoptizia prin stază sanguină, observată în tuberculozele asociate cu valvulopatii cardiace. Ftiziologii consideră hemoptizia minoră de bun augur, pentru că alarmează pacientul și îl duce la consultația de specialitate.

Hemoptizia în cancerul bronho-pulmonar îmbracă de obicei forma sputelor hemoptoice, fiind legată de prezența endobronșică a unor vase de neoformație. În stadii mai avansate hemoptizia este rezultatul cuprinderii vasului în teritoriul de creștere a tumorii, în care caz hemoptizia este mai abundentă. Hemoptizia constituie în cancer unul din semnele cele mai precoce ale îmbolnăvirii.

În ultimul timp hemoptiziile de origine canceroasă sînt în continuă creștere luînd locul întîi, deținut multă vreme de hemoptizia tuberculoasă care a trecut pe locul trei (10, 12).

Hemoptizia în chistul hidatic provine din ruperea vaselor perforate ce deservesc tunica proprie de izolare a parazitului. Sînt cu atît mai frecvente și cu atît mai mari cu cît creșterea echinococului este mai rapidă (1).

Bronșita cronică și bronhopneumopatia obstructivă cronică se întovărășesc de hemoptizii mici caracterizate prin striațiuni de sînge înclavate într-o expectorație muco-purulentă. Ea este legată de distrugerile septale și mai ales de spasmul precapilar întreținut de hipoventilația alveolară. Hemoptizia în bronșiectazie este destul de frecventă datorită numeroaselor vase de neoformație, uneori adevărate lacuri sanguine din peretele bronșic; uneori ea este rezultatul acidozei ce se dezvoltă în segmentul sau subsegmentul deservit de bronhia bolnavă (3).

O altă sursă de hemoptizii o constituie corpii străini inhalați din greșeală mai ales dacă sînt de metal.

Polipoza bronșică hiperplazică de tipul adenomului Jackson are ca principal simptom precoce tot hemoptizia, care are un caracter recidivant și este trenantă. În timpul accidentelor pneumonice poate deveni mai intensă, dar nu este niciodată gravă.

Hemoptiziile traumatice se realizează prin lezarea parenchimului pulmonar, fie prin contuzie, fie prin fracturi costale sau prin plăgi penetrante. Hemoptizia poate fi urmată în aceste cazuri de hemoragii interstițiale care se transformă în hematoame interstițiale. Mărimea acestor hemoptizii depinde de importanța vasului lezat precum și de integritatea funcțională a factorilor de coagulare.

Hemoptizia este un simptom banal în perioada de constituire a *pneumopatiilor acute și cronice* de origine microbiană, putînd însă să apară și în virozele respiratorii. Ea însoțește și faza de rezorbție a acestor procese, și se caracterizează prin aspectul rubiginos ale expectorației.

In abcesul pulmonar și în pneumopatiile gangrenoase hemoptiziile sînt la început mici apoi devin din ce în ce mai mari, întîlnindu-se și cazuri rapid mortale.

In silicoză pot surveni hemoptizii chiar și în afara oricărei suprainfecții, de ordin tuberculos sau penumonic sau a unei degenerări maligne (10).

Unele *parazitoze* cu ciclu enteropulmonar cum sînt paragonimiaza, ascaridoza sau anchylostomiaza se pot însoți de hemoptizii. Foarte multe afecțiuni cardiace au în cadrul răsunetului lor pulmonar și manifestări cu caracter hemoptoic. Hemoptizia apare în cadrul edemului pulmonar, în insuficiența ventriculară stîngă, în valvulopatiile mitrale cu stază pulmonară, în sclerozele renale sau în hipertensiunile circulației mari. O altă sursă de hemoptizie o constituie embolia pulmonară de origine tromboflebitică. Ectaziile aortei sub forma aşa-zisului anevrism disecant poate declanşa prin ruptura lui o hemoptizie fulminantă.

Tratamentul începe cu liniştirea pacientului şi a anturajului său. Bolnavul este pus în repaus absolut în poziţie semişezîndă şi invitat să-şi reţină cu orice preţ tusea. Medicaţia care se acordă şi procedurile care se aplică sînt tranchilizante, antibehice, hemostatice, deconectante-vegetative, precum şi proceduri menite să influenţeze hemodinamica circulaţiei mici.

Dintre substanţele cu efect asupra capilarelor sînt folosite: Adrenostinul sau Adrenoxylul (fiole conţinînd adrenocromisemicarbazonă) care relaxează vasoconstricţia precapilară, influenţează permeabilitatea peretelui capilar, fără să aibă un efect asupra procesului de coagulare; Venostatul, un venin de şarpe, activează transformarea fibrinogenului în fibrină, fără să modifice timpul de protrombină; timpul de sîngerare şi de coagulare scade de la o treime din valoarea lui iniţială.

Dicynone, este un hemostatic de sinteză cu efect asupra permeabilităţii capilare. Nu modifică factorii plasmatici ai coagulării, acţionează rapid şi cu efect de durată. Sînt folosiţi de asemenea derivaţii de rutin: Tarosinul, Qwercitina, Ascorutinul. Ei conţin în esenţă glicozidul de rutin sau vitamina P. Mai pot fi folosite, în raport cu etiologia, vitamina K, vitamina C, calciul. Clorura de kaliu, ca principal electrolit intracelular, reglementează retenţia şi eliminarea sodiului (13).

Trombina umană injectabilă rezultă din transformarea properdinei sub acţiunea tromboplastinei şi a ionilor de calciu. Accelerează complexarea protrombinei. Acidul epsilon aminocaproic (E.A.C.) utilizat pe cale i.v., blochează transformarea plasminogenului în plasmină, inhibă reacţiile de antigen anticorp, inhibă alfachimiotripsina şi compensează efectul advers al terapiei cu streptomicină. Se întrebuinţează 2 g pînă la 10 g EAC în scopul opririi retracţiei premature a cheagului. Pentru corectarea factorilor de coagulare se poate întrebuinţa trombina umană injectabilă sau microtransfuzia de sînge proaspăt homolog.

Dintre hormoni se întrebuinţează Orgametrilul (lynestrolen) care opreşte hemoptiziile condiţionate-catamenial.

Un deconectant de o eficacitate mult discutată este bromidul de azometoniu (Ganlion sau Pendomide). Este un antihipertensiv al micii circulaţii util în embolia pulmonară, astmul bronşic, spasmul arterial precapilar şi spasmele vasculare. Trebuie administrat cu prudenţă în stările de şoc compensat cînd este capabil să reducă tensiunea şi în circulaţia mare (9). Pentru deconectare şi tranchilizare se utilizează Clordelazinul, Napotonul, Meprobamatul şi Romerganul. Corticoterapia suprarenală modifică energic şi rapid permeabilitatea capilară. „În extremis" se recurge, la bolnavii foarte agitaţi, şi la o morfină, pentru a obţine o linişte psihică şi somatică. În afara medicaţiilor amintite mai sus, se mai pot utiliza pneumoperitoneul hemostatic, pneumotoraxul terapeutic hemostatic, transfuzia de sînge proaspăt homolog, punga cu gheaţă, înghiţirea de apă sărată. Intervenţiile chirurgicale cu viză etiologică pot fi indicate de îndată ce se opreşte hemoptizia, dacă localizarea procesului este precizată.

2. PNEUMOTORAXUL SPONTAN CU TENSIUNE

Poate reprezenta o urgență, cînd prin constituirea rapidă și completă, în cîteva minute realizează un tablou clinic de cea mai mare gravitate. Odată recunoscut, acest tablou poate fi repede ameliorat prin decompresiunea pleurală, cu ajutorul unui ac gros (de ex. un ac gros de puncție pleurală) introdus de preferință anterior în spațiul 2, 3 sau 4 intercostal, la cel puțin 4 cm de marginea sternului, pentru a evita lezarea vaselor mamare interne, prin care se fixează un cateter moale de plastic steril. Se poate de asemenea realiza o exuflație cu un ac tip Kuss și un aparat de pneumotorax artificial. Pentru detalii v. cap. Pneumotoraxul spontan.

3. INSUFICIENȚA PULMONARĂ ACUTĂ (I.P.A.)

Definiție. I.p.a. este caracterizată prin scăderea acută a presiunii parțiale a oxigenului din sîngele arterial (PaO_2) și creșterea presiunii parțiale a bioxidului de carbon ($PaCO_2$) peste limitele normale. În i.p.a. PaO_2 scade sub 60 mm/M, iar $PaCO_2$ este mai mult sau mai puțin crescută în funcție de eficiența ventilației. Hipoxemia este un element obligatoriu în definiția stărilor de insuficiență pulmonară acută, în timp ce hipercapnia nu este obligatorie, ea putînd fi diminuată la început printr-o hiperventilație compensatorie.

Etiopatogenia. I.p.a. poate fi produsă de cele mai diferite cauze, fiind adeseori numai un episod final al acestora. Alteori ea constituie sindromul ce domină întregul tablou clinic, de la bun început. În prima situație, se află i.p.a. din: stările de rău astmatic, obstrucția căilor respiratorii prin chist hidatic deschis în căile respiratorii superioare (mai ales dacă este întovărășit de un șoc anafilactic), bronșiolita capilară a copiilor mici, balotajul mediastino-pulmonar ce complică toracoplastiile prea extinse, crupul glotic pricinuit de difterie, tuberculozele miliare sau din cele pleurale extinse. În a doua grupă etiopatogenică intră i.p.a. din: boala membranelor hialine a noului născut, edemul glotic de după bronhoscopie, mulajul bronșic de după hemoptizia fulminantă, pneumotoraxul sufocant, absența oxigenului din aerul respirat (de ex. pe un submarin), infarctul pulmonar masiv, paralizia mușchilor respiratorii. I.p.a. poate să apară prin agravarea bruscă a insuficienței pulmonare cronice, de obicei vîrstnici cu bronhopneumopatii obstructive sau insuficiență respiratorie acută.

Bolnavii cu o insuficiență respiratorie cronică globală își realizează valori, adaptate individual, ale echilibrului acido-bazic în sensul unei acidoze respiratorii compensate cu o creștere a $PaCO_2$ și a concentrației de bicarbonat. Agravarea insuficienței cronice produce printr-o creștere mai mare a $PaCO_2$ o acidoză decompensată acută. Obiectivul tratamentului este, în acest caz, restabilirea acidozei respiratorii cronice compensate și nu a valorilor normale.

Tabloul clinic este dominat de prezența unei dispnei-tahipneice, în cele mai multe cazuri, și bradipneice în altele (de ex. în stările de rău astmatic). În aproape toate cazurile, insuficienței acute respiratorii i se asociază, mai înainte, concomitent, sau ulterior, o insuficienţă cardiacă acută. Ea poate fi globală, preponderent stîngă sau preponderent dreaptă. Insuficienţa renală şi hepatică este prezentă întotdeauna pe parcurs, de asemenea şi cea „cerebrală". Ea se manifestă în final prin comă, dar poate fi precedată de beţie carbonică, de edem cerebral insular, imitînd cele mai felurite sindroame de focar cortical sau subcortical etc. (2, 4, 13).

Tabloul clinic mai conţine şi elementele simptomatice pe care le aduce după sine boala cauzatoare de i.p.a. (tuberculoză, chist hidatic, infecţii bronho-pulmonare acute etc.).

Tratamentul i.p.a. constă în:

— Tratarea afecţiunii de bază prin: mucoliză, secretoliză, bronhodilatare, menţinerea liberă a căilor aerifere şi terapia infecţiei bronşice în bronhopneumopatiile obstructive, decomprimarea cavităţii pleurale în pneumotoraxul spontan etc.

— Corectarea presiunii parţiale a gazelor arteriale prin oxigenoterapie şi la nevoie prin respirator (v. insuficienţa pulmonară). Terapia prin respirator permite normalizarea rapidă a unei acidoze respiratorii acute sau decompensate. Indicaţiile ei principale sînt creşterea somnolenţei (în sensul unei narcoze cu CO_2) şi scăderea pH-ului sub 7,2. Dacă respiraţia cu aer prin respirator nu permite creşterea satisfăcătoare a PaO_2, se creşte concentraţia O_2 în aerul introdus prin respirator, căutîndu-se doza cea mai mică de O_2 pentru a menţine PaO_2 în limite tolerabile.

— Digitalizarea bolnavilor care au un cord pulmonar, pentru a preveni decompensarea acestuia.

4. SINDROMUL INTOXICAŢIILOR CU GAZE IRITANTE ŞI CAUSTICE PENTRU EPITELIUL RESPIRATOR

BOALA INTOXICAŢIEI CU OXIGEN

Ea mai poartă şi denumirea de „boala cu membrane hialine la adult".

Definiţie. Odată cu introducerea metodelor moderne de reanimare şi mai ales a respiraţiei asistate cu oxigen s-a văzut că utilizarea intempestivă a oxigenului sub formă de gaz pur produce o complicaţie care poate deveni uşor fatală, cunoscută dealtfel mai de mult, din perioada cînd singura asistenţă respiratorie practicabilă era sonda nazală legată direct la un tub de oxigen. Dacă totuşi această boală iatrogenă n-a fost de la început bine individualizată, se datoreşte faptului că ea devenea fatală înainte ca aspectele ei caracteristice să fie bine conturate. Datorită însă şi reanimării ea a devenit azi binecunoscută.

Kaplan şi Capanci (6) au fost primii care au demonstrat, că oxigenoterapia îndelungată cu gazul în stare pură provoacă la nivelul plămînului o reacţie inflamatorie, la început, şi necrotoxică în final.

Patogenie. Iniţial apare o hiperproducţie de surfactant, care durează cîteva ore apoi se observă o necroză a pneumocitelor de tip II, numite şi granulocite alveolare. Este vorba de o necroză similară cu cea din detresa respiratorie a copilului. Reacţia inflamatorie iniţială este întovărăşită de edem endotelial al vaselor din interstiţiu şi de tendinţa pneumocitelor de tip I, mai puțin afectate, de a înlocui pe cele granulate necrotizate de mediul, la început, hiperoxigenat. La toate acestea se adaugă, precipitarea fibrinogenului sub formă de fibrină și un aflux de limfocite și de macrofage. Prezența acestora constituie un indiciu a unei sensibilități imun-condiționate.

Rezultatul este apariția unei hipoxii cu dezvoltarea de autoanticorpi și de membrane hialine, ca în detresa noului născut. În urma lipsei de surfactant se dezvoltă insule de atelectazie, mai ales în lobii inferiori.

Tabloul clinic are alura unei bronhopneumonii cu edem pulmonar și insuficiență respiratorie gravă. La cîteva ore după instalarea respirației greșit asistate, apare o ascensiune termică, persistă hipoxia cu hipercapnee progresivă. Respirația devine din ce în ce mai frecventă și apoi se instalează un șoc hipoxic cu colaps vascular. Dacă nu se iau măsuri din timp, poate surveni moartea. Fluidul alveolar obținut prin aspirația cu sondă, la început PAS pozitiv ca rezultat al unui acces de surfactant, devine PAS negativ prin dispariția acestuia. Examenul radiologic poate greu diferenția focarele de pneumonie față de cele de necroză și de atelectazie. Nici crepitația ascultatorică sau comportamentul febrei nu este caracteristic.

Tratament. Bolnavii beneficiază de pe urma corticoterapiei și a antibioterapiei. Accentul trebuie însă pus pe profilaxia acestei complicații care comportă administrarea de oxigen amestecat cu bioxid de carbon, în care oxigenul să nu depășească 30% din amestec și supravegherea atentă a debitului respirator. Respiratoarele de tip Byrd sînt de preferat, avînd o frecvență adaptabilă ritmului de economicitate a actului respirator, variabil de la un bolnav la altul și de la o boală la alta. Presiunea bioxidului de carbon din artera pulmonară trebuie să fie mai mică decît 45 mm/M, iar gazul trebuie umectat și încălzit. Concomitent se administrează cardiotrope, calmante ale tusei, vitamine etc. La toate acestea se adaugă măsuri pentru prevenirea stărilor care au impus oxigenoterapia inițială.

INTOXICAȚIILE CU GAZE CAUSTICE

Definiție. În această grupă intră bolile provocate de gazele de luptă pneumotrope, de gazele emanate din incendiu de local închis, precum și din unele tehnologii chimice, toxice.

Etiopatogenie. Este imposibil la ora actuală să se întocmească o listă exhaustivă a gazelor de luptă cu efect asfixiant, pneumotrop, numărul lor fiind foarte mare, iar tehnologia și compoziția lor, secretă. Incompletă este și lista emanațiilor industriale pneumotrope. Mai bine conturată este compoziția gazelor de incendiu.

După natura și efectul lor destructiv se disting gaze caustice și gaze vezicante. Ele pătrund pînă în alveole, iar sindromul ce se declanșează variază după natura și concentrația gazului, timpul de expunere și răspunsurile altor organe față de agresor.

Patogenie. Gazele pneumotrope acționează direct asupra alveolelor producînd într-o primă etapă fenomene de iritație, iar mai tîrziu fenomene de necroză. Ele lezează și endoteliul capilar. Apare o vasculită edemațiantă, a cărei primă urmare este vasoconstricția sfincterelor precapilare. Tensiunea din sistemul arterei pulmonare crește, scăzînd totodată eficiența oxigenterapiei. Contactul oxigen-eritrocit se prelungește în mod compensator printr-o vasodilatație capilară, dar care se însoțește de hemoragii. Primele care suferă de pe urma acestei situații sînt granulocitele alveolare înalt diferențiate (— secretori de surfactant —); este vorba de pneumocitele de tip II și de celule Clara. Pneumocitele de tip I sînt relativ mai puțin lezate. Ulterior necroza se extinde progresiv.

Morfopatologie. Leziunile pricinuite prin gaze caustice sînt bine cunoscute: plămînul este roșu cianotic, pe secțiune apar focare de pneumonie, infarcte roșii și zone de atelectazie cu localizare segmentară. Alături de insule profund alterate mai există și teritorii aproape indemne. Subpleural apar focare de hemoragie. Bronhiile sînt ocupate de false membrane. Histologic falsele membrane au un bogat conținut necrotic tisular și fibrină precipitată prezentă în numeroși saci alveolari. Alte alveole sînt pline de un lichid spumos hemoragic, provenit din capilarele respiratorii, profund alterate și ele. Cordul drept este dilatat.

Tablou clinic. Într-o primă etapă apar o tuse intensă, chinuitoare, cu senzația de opresiune toracică și de sufocare și o tahicardie importantă. Edemul și spasmul glotic sînt de asemenea foarte frecvente. Tabloul de mai sus este în curînd completat de apariția unei stări de șoc. În formele mai ușoare pot surveni și ameliorări cîteodată înșelătoare, bolnavii recăzînd într-o stare de șoc de astădată ireversibilă.

Evoluția și prognosticul depind de tipul gazului, de cantitatea lui, de timpul de expunere, de precocitatea asistenței și de apariția sau absența complicațiilor.

Tratamentul este posibil. El cuprinde corticoterapia și permeabilizarea căilor respiratorii, reechilibrarea hidrominerală, lupta contra edemului pulmonar și a șocului. În anumite situații se poate recurge la spălătura pulmonară și la aerosoli expectoranți.

Profilaxia stărilor de șoc este un moment crucial în asistența bolnavilor. Se administrează oxigen cu bioxid de carbon și se cuplează pacientul cu un respirator adecvat, după îndepărtarea secrețiilor bronhice. Se corectează volemia, viscozitatea sîngelui circulant și dezechilibrul electrolitic (13).

5. OBSTRUCȚIA MECANICĂ A CĂILOR RESPIRATORII SUPERIOARE

Deși pătrunderea de corpi sau substanțe srăine în căile respiratorii este împiedicată prin mecanisme volitive și reflexe, uneori ea poate avea loc, dînd naștere la situații de urgență dintre cele mai grave. În asemenea cazuri corpii străini, sau diverse substanțe: sînge, puroi, secreții, ajunse în diferite segmente ale căilor aeriene superioare, provoacă obstrucții complete sau incomplete ale acestora.

Etiologie. Cauzele obstrucției pot fi de natură exogenă sau endogenă și pot acționa în prezența sau în absența reflexului de deglutiție.

Cauzele exogene sînt reprezentate în primul rînd de corpi străini, dintre cei mai diverși: alimente solide animale (carne) sau vegetale (sîmburi, grăunțe), dinți, proteze, plombe dentare, monezi sau de substanțe lichide: lapte, băuturi alcoolice, sucuri, suspensii de sulfat de bariu (în cursul unui examen radiologic). Edeme de natură alergică (medicamente, alimente, înțepături de insecte), infecțioasă sau însoțind leziuni de cauză termică sau caustică, pot provoca de asemenea obstrucții ale faringelui sau laringelui (edem glotic). Deteriorarea structurii căilor aeriene mari în cursul unor accidente de circulație poate avea un efect obstructiv.

Cauzele endogene pot provoca o obstrucție în diverse situații: înghițirea limbii (în stări de inconștiență), aspirații de sînge (în epistaxisuri, hemoptizii, hematemeze de diverse cauze), de puroi (abcese, bronșiectazii, empieme pleurale deschise în bronhii), de alte lichide (chist hidatic, deschis în bronhii, mucoviscidoză). Aspirația de conținut gastric vomitat în cursul stării de beție, sau a anesteziei generale, provoacă obstrucții ale căilor aeriene, urmate frecvent de complicații infecțioase (pneumonii, bronhopneumonii, abcese). Aspirația este favorizată și de existența unor tulburări ale deglutiției (boli neuro-musculare) și de prezența unor afecțiuni ale căilor respiratorii: traheobronșite purulente sau fibrinoase, traheobronhopatia osteofibroplastică ce provoacă îngustări și neregularități ale lumenului, modificări osteomalacice ale cartilajelor traheei și bronhiilor, sursă de dischinezii traheobronșice, stenoze cicatriceale ale traheei și în fine tumori ale căilor aerifere mari care proliferînd continuu, ajung să provoace obstrucție completă.

Tabloul clinic este dependent de sediul, tipul complet sau incomplet și întinderea obstrucției și de existența sau nu a unei limitări a funcției pulmonare. Astfel, obstrucția completă a traheei este mai gravă decît cea a unei bronhii principale, iar aceasta poate fi mai mult sau mai puțin gravă, în funcție de existența sau absența unei insuficiențe pulmonare.

Siptomele principale ale unei obstrucții acute sînt reprezentate de apariția bruscă a unei dispnei cu tahipnee, însoțită de anxietate, transpirații reci, cianoză, tahicardie, aritmii cardiace și final pierderea cunoștinței, cu stop respirator sau cardiac.

Simptomatologia poate fi atenuată sau chiar absentă în cursul beției alcoolice. În asemenea cazuri sau după înlăturarea obstrucției, pot apare diferite consecințe ale aspirației: bronșite poststenotice, atelectazii, pneumonii, supurații, bronșiectazii, cu simptomele respective.

Examenul radiologic permite observarea de imagini diferite, în funcție de tipul, mărimea și durata obstrucției și de consecințele ei. Cînd corpul străin este metalic, el poate fi ușor identificat și localizat. Modificările sînt predominant situate de partea dreaptă, datorită direcției bronhiei principale drepte, care favorizează localizarea corpului străin; ele sînt mai mici și situate spre baze, cînd corpii străini au dimensiuni mici, sau pot avea aspecte de pete opace, de atelectazii sau imagini pneumonice, ce interesează chiar un plămîn întreg.

Tratamentul reclamă urgență și este în funcție de condițiile existente la îndemînă.

În obstrucția prin edem alergic glotic sau subglotic se administrează de urgență corticoizi 100—300 mg i. v. și un antihistaminic i. v. (Feniramin).

În aspirația de corpi străini se încearcă masajul percutor, pentru a obține o expectorare și mai ales procedeul manual al lui Heimlich, care are prima indicație în aspirația de alimente (carne): pacientul este cuprins de spate cu ambele mîini ale salvatorului, care exercită brusc cu forță și în sens cranial o presiune în regiunea epigastrică sub arcurile costale; aceasta realizează, prin transmisie o creștere bruscă a presiunii intratoracice, care în numeroase cazuri duce la evacuarea corpului străin. Procedeul poate fi aplicat pe pacientul în poziție verticală, cînd este posibil sau în poziție șezîndă.

În condiții de spitalizare, tratamentul poate fi efectuat cu diverse metode:

— Intubația cu aspirație este indicată în absența unui bronhoscop, în aspirațiile masive de sînge, puroi sau conținut gastric.

— Bronhoscopia de urgență este superioară intubației, ea permițînd un examen și o aspirație dirijată a materialului obstruant.

— Fiberbronhoscopia este mai puțin utilă, deoarece instrumentul are un canal de aspirație cu diametru mic, insuficient pentru a îndepărta corpii străini sau lichidele mai groase. Fiberbronhoscopul poate completa intubația, fiind introdus cu ajutorul unei piese intermediare în formă de T în tubul de intubație.

În situații de mare urgență (inundații cu sînge sau alte secreții), sau cînd pacientul este sub — sau — inconștient, procedeele de mai sus se aplică fără anestezie generală sau locală, încercîndu-se intubația sau bronhoscopia de urgență, sub control laringoscopic, pacientul fiind sedat numai cînd este neliniștit.

6. STOPUL RESPIRATOR

Stopul respirator survine mai ales în șocul traumatic, în șocul toxicomanilor sau în șocul prin supradozarea anestezicelor. De obicei nu survine concomitent, cel respirator putînd precede dar și succede stopul cardiac. Ele sînt consecința paraliziei centrului respirator, determinînd o anoxie anoxemică, spre deosebire de anoxie ischemică ce apare în caz de stop cardiac.

Măsurile trebuie luate pe loc în primele 5 minute de la instalarea stopului și constau în dezobstrucția căilor respiratorii, în aplicarea unei respirații asistate, la nevoie, gură la gură, cu cîte 12—16 cicluri pe minut.

Se mai practică o oxigenare asistată, masaj cardiac, injecții intracardiace cu izoprenalină, calciu clorat, xilină sau perfuzii cu sol. Ringer, Dextran, Digoxin, Miofilin etc. Odată cu apariția fenomenelor de edem pulmonar se procedează la tratamentul acestuia.

BIBLIOGRAFIE

1. **Bruckner I.** — Pneumologie, Ed. medicală, București, 1979.
2. **Bruckner I., Anastasiu C.** — Pneumologie, Ed. medicală, București, 1965.
3. **Duțu St.** — Sindromul de obstrucție a căilor aeriene, Ed. medicală, București, 1977.

4. **Filipescu L., Curelaru I.** — Reechilibrarea funcţională în urgenţe, Ed. medicală, Bucureşti, 1963.
5. **Haţieganu I., Goia I.** — Tratat elementar de semiologie şi de patologie medicală, Ed. Cartea românească, Cluj, 1934.
6. **Kaplan H. P., Kapanci J.** — Pathogenesis and reversibility of the pulmonary lesions of oxygen toxicity in monkeys, Lab. Invest., **1969, 20, 94—101.**
7. **Kleinerman L., Velican C.** — Mica circulaţie, Ed. Academiei R.P.R., Bucureşti, 1959.
8. **Magyar I., Petrany Gi.** — Belgyógyászat alapvonalai. Ed. Művelt Nép, Budapest, 1956.
9. **Moisescu V.** — Tratat de ftiziologie, Ed. Dacia, Cluj, 1977.
10. **Nasta M., Eskenasy A., Nicolescu P., Stoica E.** — Tumorile bronhopulmonare, Ed. Acad. R.P.R., 1961.
11. **Rentchnick, P.** — Maladies et infections pulmonaires, Ed. Schwarz, London, 1980.
12. **Sandu A., Chicoş Gh.** — Boala ulceroasă localizată bronhopulmonar, Ed. Litera, Bucureşti, 1976.
13. **Duţu Şt. Teodorescu Exarcu Ion** — Fiziologia şi fiziopatologia respiraţiei, Ed. medicală, Bucureşti, 1979.

37.

PARTICULARITĂȚI MORFOFUNCȚIONALE, FARMACOTERAPEUTICE ȘI PATOLOGICE LA BĂTRÎNI

Din cauza creșterii duratei medii de viață a populației, patologia pulmonară a bătrînilor este frecvent întîlnită în practica medicală. Deși asemănătoare patologiei adultului, afecțiunile pulmonare ale bătrînilor au cîteva particularități datorate modificărilor morfofuncționale de vîrstă, farmacokineticii diferite și existenței bolilor asociate. Ele vor fi expuse pe scurt în cele ce urmează.

MODIFICĂRI MORFOFUNCȚIONALE

Modificările morfologice datorate vîrstei afectează atît toracele cît și parenchimul pulmonar. Astfel studii radiologice au arătat că peste 60% dintre bătrîni (peste 75 ani) prezintă cifoză dorsală semnificativă și creșterea diametrului antero-posterior al toracelui. Concomitent, diametrul transversal al toracelui se micșorează, modificînd raportul cardio-toracic și dînd impresia că umbra cordului ar fi mai mare. Aspectul se datorește calcificării cartilajelor costale, modificărilor degenerative ale articulațiilor costovertebrale, turtirii discurilor intervertebrale, osteoporozei corpurilor vertebrale și a coastelor, ca și atrofiei musculatorii paravertebrale. Prin involuția musculaturii intercostale, diminuarea funcției diafragmului și slăbirea tonusului peretelui abdominal, excursiile respiratorii sînt limitate (8). Aceste modificări determină scăderea complianței toracelui și necesită efort muscular suplimentar necesar destinderii toracelui rigid.

Din cauza îngroșării pereților, a depunerilor de calciu, diminuării fibrelor elastice din scheletul cartilaginos, ca și a atrofiei, de vîrstă, a musculaturii bronhice, în conductele aeriene pot apărea deformări și stenoze. Capacitatea de regenerare a epiteliului bronhic este diminuată, structura sa normală înlocuită de zone de metaplazie pavimentoasă, clearance-ul muco-ciliar este deficitar (10). Modificările morfologice de vîrstă ale plămînului au ca rezultat principal limitarea marei sale rezerve funcționale inițiale.

Macroscopic, plămînul bătrînilor este mai mic, ușor și spongios și se golește mai lent. Microscopic se observă mărirea („distensia“) canalelor

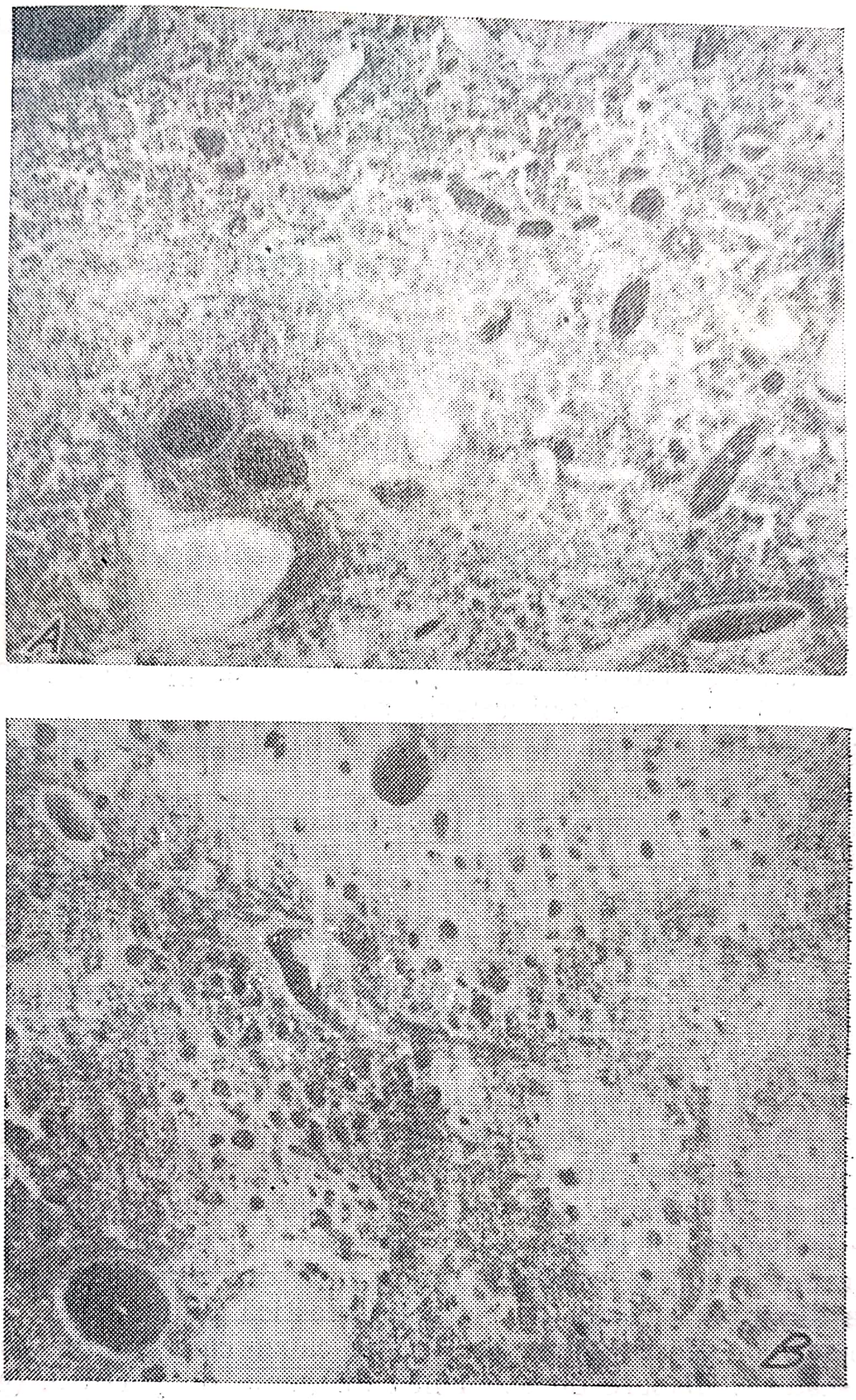


Fig. 37.1. — Macrosecțiuni de plămîni

A — plămîn de tînăr normal; B — plămîn de vîrstnic normal. Artera pulmonară injectată (albă de contrast). În B se observă rarefacția structurii vasculare și spații aeriene (negre) caracteristice emfizemului pulmonar.

alveolare (ductectazie), și a acinilor, scăderea numărului de alveole și mărirea diametrului lor, alveolele apărînd mai turtite. De menționat că dublarea diametrului determină creșterea volumului alveolar de 8 ori și reducerea semnificativă a suprafeței de schimb respirator (6). Arteriograma evidențiază și reducerea patului vascular, care este însă mai discretă decît în emfizem (9) (fig. 37.1 A, B). Se observă de asemenea scă-

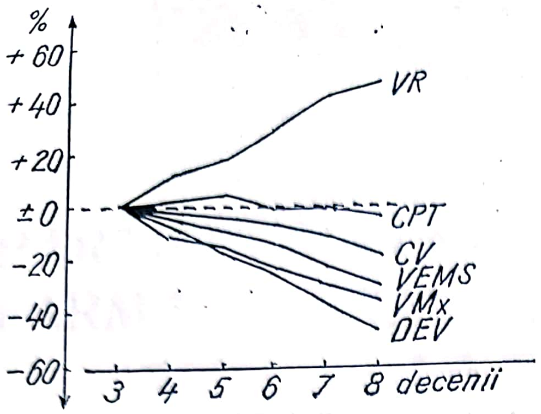


Fig. 37.2. — Modificările procentuale ale funcției pulmonare în funcție de vîrstă.

VR = volum rezidual; CPT = capacitate pulmonară totală; *CV* = capacitate vitală; VMx = ventilație maximă; DEV = debitul expirator de vîrf (după Chowanetz).

derea grosimii și numărului de fibre elastice care înconjură ductele și ostiumul alveolar și care prin tracțiunea lor radiară mențin deschise căile aeriene mici. Ele s-ar datora probabil acțiunii elastazei și colagenazei eliberate din macrofage distruse (Brain, 1978). Deși asemănătoare emfizemului panacinar, ductectazia și „distensia" acinilor bătrînilor nu are evoluția severă a emfizemului și are distribuție apico-bazală, fiind mai importantă în lobii superiori. Radiologic, volumul pulmonar este crescut, diafragmul coborît, unghiul costodiafragmatic deschis. Modificarea este prezentă la peste 50% dintre persoanele care au depășit 70 de ani și este cunoscută și sub numele de emfizem difuz „primar", deoarece nu apare pe fondul unei afecțiuni anterioare.

Modificările funcționale de vîrstă apar de la 30—40 ani și devin mai accentuate după 50 ani.

a) Volumele pulmonare. Studii întreprinse pe bătrîni nefumători au evidențiat scăderea CV cu 25 ml/an și VEMS cu 32 ml/an la bărbați și cu 25 ml/an la femei. Raportul VEMS/CV scade ușor la bărbați și rămîne constant la femei. Rata declinului VEMS și CV se încetinește peste 65 ani, poate și din cauza autoselecției (supraviețuiesc cei cu funcție pulmonară mai bună). CPT este puțin influențată de vîrstă, din cauza alterării proprietăților elastice pulmonare care facilitează expirația; crește însă VR, care ocupă o fracțiune mai mare din CPT (fig. 37.2). Dealtfel și scăderea CV este secundară creșterii VR (2).

b) Raportul ventilație-perfuzie este și el alterat, deoarece din cauza modificării comportamentului elastic, distribuția intrapulmonară este mai puțin uniformă la bătrîni. „Volumul de închidere" crește linear cu vîrsta și ajunge la bătrîni la limita respirației curente; cu alte cuvinte în timpul respirației normale, unitățile funcționale din zonele bazale se închid din cauza diminuării forței de retracție elastică pulmonară. Fenomenul este accentuat de efortul fizic sau de alte cauze care produc polipnee (3). Perfuzia scade și dispare de asemenea diferența de perfuzie (gradientul) dintre vîrfurile și bazele pulmonare. Deoarece zonele cu bronhiole închise sînt normal irigate, raportul ventilație/perfuzie este perturbat, apare imixtiunea venoasă și hipoxemia arterială consecutivă. Capacitatea ventilatorie a plămînului bătrîn este redusă. Deși rezistența în căile aeriene este normală, debitele expiratorii (DEV, MMEFR) sînt scăzute din cauza alterării retracției elastice pulmonare.

c) Capacitatea de difuziune: declinul său cu vîrsta este de importanță clinică redusă, și chiar în condiții patologice tulburarea de difuziune contribuie puțin în producerea hipoxemiei.

d) Complianța pulmonară crește cu vîrsta; expansibilitatea exagerată a plămînului este însă contrabalansată de creșterea rigidității toracelui (2).

Imobilitatea peretelui toracic mărește rolul diafragmului (de la 30— la 40%) și a musculaturii abdominale în actul respirator. Travaliul respirator este mai mare la bătrîni din cauza scăderii complianței toracelui; în respirația obișnuită ei consumă cu 20% mai multă energie.

e) Gazele sanguine. Cu vîrsta PaO_2 scade la 65—70 mmHg, astfel că după afecțiuni minore pot apare hipoxemii arteriale importante. Hipoxemia și accentuarea gradientului alveolo-arterial de O_2 sînt datorate tulburării raportului dintre ventilația și perfuzia alveolară, ca urmare a închiderii ciclice a căilor aeriene mici.

h) Rezistența vasculară pulmonară este normală în repaus; dar crește în efort. Fenomenul se datorește reducerii elasticității patului vascular pulmonar, din cauza hialinizării și a depunerii de colagen în pereții arteriolelor ca și a îngroșării considerabile a intimei (3).

PARTICULARITĂȚI TERAPEUTICE ÎN BOLILE PULMONARE LA BĂTRÎNI

În prescrierea tratamentului afecțiunilor pulmonare la bătrîni trebuie să se țină seama de cîteva aspecte datorate particularităților vîrstei, dintre care amintim:

Dificultăți de *complianță,* cu toată dorința aparentă a bolnavilor de colaborare. Unii bătrîni sînt izolați social, cu deteriorări senile mentale, vizuale, auditive, motorii și deci cu risc crescut de a lua medicația incorect. Ca atare, terapia trebuie explicată amănunțit, eventual însoțită de notații scrise. Este preferabil să se facă o schemă terapeutică simplă (medicație la cele trei mese, sau la sculare și culcare), chiar dacă acest mod de administrare nu corespunde perfect principiilor farmacokinetice. Bătrînii mînuiesc greu aparatele cu aerosoli presurizați, de aceea este preferabil să li se administreze substanțele bronhodilatatoare pe altă cale. Observația este valabilă și pentru folosirea oxigenoterapiei, la care există atît riscul consumului inutil, cît și acela al supradozării.

Existența *afecțiunilor multiple,* care generează riscul polimedicației și mai ales pe acela al interacțiunii între diferite medicamente cu efecte toxice secundare. Astfel antihistaminicele potențează efectul anticolinergic al substanțelor antidepresive triciclice. În general bătrînii prezintă, proporțional, mai multe efecte secundare la dozele uzuale de medicamente. Pe de altă parte, stress-ul psiho-social poate să se manifeste sub formă de acuze somatice pentru care se prescrie în mod inutil un tratament simptomatic. Deoarece bătrînii acceptă înlăturarea în mai mică măsură a simptomelor, decît tinerii care duc viața activă, pentru vîrsta a treia regula este hipotratamentul și subdozajul terapeutic.

Contraindicațiile: barbituricele prezente în majoritatea amestecurilor antiastmatice pot da tulburări cerebrale impredictibile. Efedrina este contraindicată la bătrîni, deoarece determină relaxarea musculaturii vezicale cu imposibilitatea de golire, crește riscul de apariție a tulburărilor de ritm cardiac poate produce hipertensiune, agitație, insomnii, glaucom (14).

FARMACOCINETICA LA BĂTRÎNI

Absorbția medicamentelor nu este influențată de vîrstă, ci doar de administrarea concomitentă a altor substanțe care accelerează sau întîrzie tranzitul gastro-intestinal și modifică timpul de contact dintre medicament și tubul digestiv.

Distribuția medicamentelor în organism este însă perturbată în mare măsură din cauza modificărilor degenerative ale vîrstei. Astfel, creșterea proporției de grăsimi din organism face ca substanțele liposolubile să se depoziteze în țesutul adipos și să aibă efect prelungit. Bătrînii au masa corporală mai mică și cantitatea de țesut activ din diferitele organe diminuată. Volumul de apă din organism scade cu vîrsta (0,37% pe an la bărbat și 0,27% pe an la femei). Nivelul albuminelor serice este și el redus la bătrîni, ceea ce face ca fracția liberă a medicamentelor să fie mai mare, putînd atinge niveluri toxice. În general, volumul de distribuție al medicamentelor este mai mic la bătrîni. De aceea, cu dozele uzuale se pot atinge concentrații plasmatice supraterapeutice, care explică frecvența ridicată a efectelor toxice secundare.

Metabolismul medicamentelor este și el diferit la bătrîni. Bătrînii, cu funcție hepatică aparent normală, pot avea o insuficiență a sistemului enzimatic microsomal, ceea ce face ca degradarea teofilinei să fie mai lentă. Pe de altă parte, bătrînii folosesc mai multe medicamente și există riscul ca unele să activeze enzimele microsomale (fenothiazina accelerează degradarea dicumarinei). Prin efect complex de fixare, distribuție și inactivare, unele medicamente au efect mai mare la bătrîni; astfel diazepamul poate produce sedare intensă și tulburări respiratorii.

Excreția medicamentelor este redusă la bătrîni, deoarece la cei peste 65 de ani filtratul glomerular scade la 65%, iar fluxul sanguin renal la 45%, ceea ce face ca timpul de înjumătățire al medicamentelor să fie prelungit. În plus excreția renală poate varia brusc în infecții, deshidratare, tulburări circulatorii. De aceea doza de medicamente a bătrînilor trebuie să fie doar 67—90% din doza adultului. În general peste 50 de ani doza se reduce cu 1% pe an, utilizînd clearance-ul de creatinină ca factor suplimentar de informație. Atenție deosebită reclamă administrarea nefrotoxicelor (gentamicină, kanamicină), la care se începe cu doza minimă și se urmăresc semnele clinice și de laborator de intoxicație.

Sensibilitatea organelor țintă și a receptorilor este mai mare la bătrîni, astfel că se pot obține efecte terapeutice cu doze mai mici de medicamente. Crește de asemenea permeabilitatea barierei hematoencefalice și riscul acțiunii toxice asupra sistemului nervos. În sfîrșit, trebuie să se țină seama că procesul de îmbătrînire nu afectează egal toate organele și că există variații funcționale mari de la un organ la altul. Astfel o persoană de 75 ani poate avea funcția miocardică de 50 ani, toleranța la glucoză ca la 60 ani și funcția renală ca la 80 ani (14).

În concluzie tratamentul afecțiunilor pulmonare la bătrîni trebuie să respecte cîteva reguli:

— se vor folosi medicamente puține, ușor de administrat, începînd cu 1/4—1/3 din doza adultului și crescînd cantitatea progresiv, în funcție de efectul terapeutic, timpul de înjumătățire plasmatică și de eliminare renală.

— Se va ține seama de polimedicația (afecțiuni multiple) și mai ales de sinergismele medicamentoase cu efect toxic;

— atenție deosebită la pericolele geriatrice: osteoporoză, cataractă (corticoterapie), retenție de urină, glaucom (simpaticomimetice și anticolinergice, depresiunea centrilor respiratori (sedative, oxigenoterapie), insuficiența renală (aminoglicozide, digitală).

PARTICULARITĂȚI ALE UNOR BOLI RESPIRATORII LA BĂTRÎNI

INFECȚIILE VIRALE

Gripa, ca și infecțiile căilor respiratorii superioare nu sînt mai frecvente la bătrîni decît la populația adultă activă. Crește însă incidența complicațiilor infecțioase la nivelul căilor respiratorii inferioare și în special cea a puseurilor de bronșită acută și a pneumoniilor. La rîndul lor aceste infecții sînt răspunzătoare de 20—30% din mortalitatea bătrînilor; în jumătate din cazuri ele exacerbează afecțiunile pulmonare, cerebrale, sau cardiace preexistente și în cca o treime din cazuri declanșează perioade de demență reversibilă.

Pentru prevenirea infecțiilor gripale se recomandă vaccinarea cu virus inactivat sau cu fracțiuni proteice virale. Se utilizează vaccin injectabil bivalent (A+B) sau trivalent (2 tipuri A+B). Vaccinarea antigripală este indicată mai ales la bătrînii care prezintă: afecțiuni pulmonare cronice, cardiopatii cu tulburări hemodinamice, nefropatii cu insuficiență renală, diabet, stări de deficit imunologic, ca și la cei din căminele de bătrîni.

După vaccinare, la bătrîni se obține un titru mai mic de anticorpi (din cauza reactivității imunologice deficitare), de aceea se recomandă dubla vaccinare. Efectul apare după două săptămîni, iar imunitatea este relativ scurtă (12—15 luni) asfel încît vaccinul trebuie repetat anual (13).

După vaccinare poate apare o reacție gripală ușoară care durează una — două zile și care poate fi însoțită de scăderea tranzitorie a VEMS. Reacțiile severe (sindrom Guillain-Barré) sînt foarte rare la bătrîni (11).

Amantadina previne infecția prin virusuri gripale antagonizînd transcriptaza. Se utilizează profilactic 100 mg de două ori pe zi, 7—10 zile după contagiune sau vaccinare. Poate fi utilizată și simptomatic, în aceeași doză, pînă la 24—48 ore după dispariția simptomelor. Substanța este eficace atît profilactic cît și curativ în 70% din cazuri. *Rimantadina* (2 metil-1-adamanton-metil-amina) are efect terapeutic similar amantadinei, fără a avea însă acțiunea sa asupra sistemului nervos central (11).

PNEUMONIA

Incidență. Numită „prietenul bătrînilor" de Osler, pneumonia constituie încă una dintre principalele lor cauze de moarte. S-a observat astfel că în pneumonii mortalitatea crește cu vîrsta și că ea depășește 25% la persoanele peste 70 de ani (tabel I). Pe de altă parte, la necropsie se evidențiază infiltrate pneumonice la peste 50% dintre persoanele care mor în cămine de bătrîni (tabelul I) (13).

Tabelul I

Mortalitatea prin pneumonie (1980)
(la 100 000), (sursa D.C.S.)

Vîrsta	Mortalitatea
20—29	0,050
30—39	0,095
40—49	0,164
50—59	0,230
60—69	0,624
70—79	1,224
80—84	5,341
85—peste	9,635

Patogenie. Susceptibilitatea mai mare a bătrînilor la pneumonii a fost explicată prin reducerea rezistenței nespecifice a organismului față de infecții. De remarcat însă că nu toate infecțiile cresc ca frecvență cu vîrsta, astfel că predispoziția particulară pentru infecții pulmonare poate fi atribuită deficienței mecanismelor locale de apărare. Din cauza rigidității toracelui, a slăbirii musculaturii respiratorii și a reducerii elasticității pulmonare, reflexul de tuse este ineficient, împiedicînd eliminarea materialului infectant care pătrunde în căile respiratorii. Funcția sistemului mucociliar scade cu vîrsta, efectul fiind mai evident la fumători.

Nivelul IgA secretorii din mucoasa nazală și bronșică scade la bătrîni, ceea ce face ca apărarea antivirală și antibacteriană locală să sufere. Un rol favorizant îl are și hipoventilația din zonele distale în special în pneumoniile hipostatice.

Frecvența ridicată a pneumoniilor la bătrîni este explicată și prin prezența bronșitei cronice și uneori a emboliilor, care fac bolnavii deosebit de susceptibili la recidivele infecțioase. În același sens intervin și alte deficiențe organice: insuficiența renală cronică, insuficiența respiratorie, cardiacă sau condiții particulare ca frigul, denutriția, tratamentul imunosupresiv etc. În sfîrșit trebuie menționată frecvența mai mare a pneumoniilor de aspirație din cauza perturbării reflexului de deglutiție prin boli neuropsihice, cardiace, pulmonare.

Tablou clinic. Semnele clasice ale pneumoniilor lipsesc de regulă fiind înlocuite de semne generale nespecifice, ca: astenie, pierderea apetitului, starea confuzivă, simptome care se instalează insidios. Alteori se observă stare septică, stare de șoc sau insuficiență respiratorie fără semne de pneumonie (1). Examenul fizic poate fi neconcludent deoarece din cauza respirației superficiale semnele de densificare pulmonară pot lipsi. Uneori ele pot fi evidențiate doar după inspirație adîncă. Pe de altă parte, la bătrîni se pot auzi frecvent raluri crepitante la baze din cauza închiderii căilor aeriene mici în respirația normală (3).

Sindromul tahipnee — tahicardie, care se observă frecvent în peumonia bătrînului poate fi util pentru diagnostic. Creșterea rigidității plămînului cu infiltrate inflamatorii face ca ventilația să poată fi menținută mai ales pe seama creșterii frecvenței respiratorii (tahipnee cu volum curent mic) (3).

Aspectul radiologic poate fi variat sau neconcludent. Astfel bătrîni muribunzi pot avea doar cîteva infiltrate palide bronhopneumonice, în timp ce un bătrîn alert poate avea infiltrarea unui lob întreg, însoțită doar de tahicardie și moderată hipoxemie. Uneori imaginea radiologică poate fi interpretată cu dificultate din cauza modificărilor pulmonare preexistente: fibroze, neoplazii, stază etc.

Răspunsul febril poate lipsi la bătrîni, el fiind înlocuit de hipotermie, din cauza dereglării sistemului nervos autonom. Bătrînii nu reacționează la infecții prin leucocitoză ca tinerii, ci pot avea doar devierea formulei leucocitare la stînga (1). În sfîrşit, determinarea VSH este de valoare diagnostică limitată la bătrîni, deoarece pe de o parte ea poate să nu crească în infecții, pe de alta din cauza modificării proteinelor plasmatice, VSH poate fi ușor crescut și la sănătoși (12). Hemoculturile pot identifica germenii patogeni doar în 20—30% din cazuri.

Forme etiologice. Pneumonia pneumococică prezentă în peste 50% din cazuri nu dă consolidări tipice, ci doar infiltrate marmorate din cauza bulelor de emfizem care nu se hepatizează (3).

Pneumonia cu H. influenzae este în creștere, hemofilul fiind considerat de unii cercetători al doilea germen în producerea pneumoniilor la persoanele de peste 60 de ani, mai ales dacă au și bronșită cronică. Clinic și radiologic seamănă cu cea pneumococică. Mortalitatea este corelată cu: bacteriemia, severitatea afecțiunilor asociate, vîrsta și selecția neadecvată a antibioticelor (5).

— Pneumoniile cu alți germeni gram negativi: Pseudomonas, Klebsiella, Proteus, sînt de asemenea în creștere la bătrîni. Factorii predispozanți sînt tratamentele cu antibiotice cu spectru larg, afecțiunile pulmonare preexistente, deficitele imune. Prezența germenilor în tractul respirator și chiar determinarea lor cantitativă nu înseamnă însă infecție care necesită tratament, colonizarea tractului fiind frecventă după 50 ani. Pe de altă parte, infecția cu acești germeni poate fi mortală în 74% din cazuri. Pentru stabilirea tratamentului se va urmări cu atenție evoluția clinică, imaginea radiologică, ceilalți indicatori de infecție.

— Pneumonia de aspirație la bătrînii cu disfagie este de regulă cu asociații de germeni aerobi și anaerobi, ceea ce explică rezistența la antibioticele uzuale. Frecvența pneumoniei cu germeni anaerobi este mai mare la bătrînii cu abcese, empieme sau bronșiectazii preexistente.

— Pneumoniile gripale nu sînt mai frecvente la bătrîni decît la adulți, ele sînt însă urmate de complicații infecțioase cu letalitate ridicată. Virusurile din grupul parainfluenza produc la bătrîni boli severe cu tuse uscată și laringită, iar rinovirusurile par a fi una din cauzele pneumoniei terminale.

— Pneumoniile cu Mycoplasma sînt mai frecvente la bătrîni, deși prevalența infecției nu este influențată de vîrstă. Mycoplasma persistă în căile respiratorii cîteva săptămîni, și este foarte infecțioasă.

— Pneumonia terminală omoară bătrînii cu afecțiuni debilitante sau insuficiențe funcționale foarte mari. Este de regulă cu stafilococ, germeni gram negativi, virusuri. Noțiunea este greu de conturat, deoarece în pneumonia terminală nu se mai face tratament, cazul fiind depășit.

Complicații. Deshidratarea este frecventă la bătrînii cu alterarea progresivă a stării generale care nu mai beau și fac azotemie extrarenală.

După infarctul miocardic silenţios infecţiile respiratorii reprezintă cea mai frecventă cauză de insuficienţă cardiacă fără cauză aparentă la bătrîni. Starea confuzională sau delirul acut pot fi unicul simptom al unei pneumonii la bătrîni. Fără a fi în legătură cu întinderea procesului infecţios, ele sînt datorate hipoxemiei care accentuează deficienţele de irigaţie cerebrală preexistente. Deteriorarea bruscă a stării clinice a bătrînilor care au altă afecţiune majoră (accident vascular cerebral) pot fi datorate unei pneumonii care trece neobservată, simptomele sale fiind atribuite bolii de bază. Bronşiectaziile sînt mai frecvente la bătrîni, ele fiind prezente la peste 10% dintre cei care fac recidive infecţioase frecvente (3).

Tratamentul iniţial se face cu un antibiotic cu spectrul larg (Ampicilină — 1—2 g/zi) deoarece nu se poate preciza dacă este o pneumonie sau o recrudescenţă a infecţiei bronşice. În caz de consolidare se preferă antibiotice bactericide (benzilpenicilina), care din cauza eliminării renale deficitare are nivel seric semnificativ mai mare la persoanele în vîrstă. Bătrînii vor fi trataţi deci cu mai puţin antiobiotic decît tinerii de aceeaşi greutate şi suprafaţă corporală (14). Chiar dacă are efect asupra mycoplasmei, Tetraciclina (1 g/zi) este puţin indicată la bătrîni, deoarece se reţine în insuficienţa renală şi determină azotemie prin creşterea catabolismului. Este de preferat doxiciclina (Vibramicină) (100 mg/zi) sau mincociclina. Dacă nu se obţine răspuns după 36—48 ore se schimbă antibioticul. O alternativă este folosirea cefalosporinelor (4 g/zi) cu spectru larg de acţiune ce include Haemophilus, stafilococul, Klebsiella şi anaerobi (5). La bolnavii în stare foarte gravă se folosesc peniciline cu spectru larg şi peniciline rezistente la penicilinază. Dacă totuşi bolnavii nu răspund la tratament, diagnosticul este probabil eronat şi trebuie luată în considerare posibilitatea emboliilor pulmonare, a neoplasmului, tuberculozei etc. Ca tratament adjuvant se utilizează corticoterapia, oxigenoterapia continuă în concentraţie mică, fluidificatoare de secreţie bronşică, terapie generală de susţinere.

Prevenirea. Injecţiile cu gamaglobulină sînt inutile; vaccinarea antipneumococică are însă efect preventiv care durează cinci ani, în cca 80% din cazuri. Anticorpii apar la 3—4 săptămîni după inoculare şi reacţiile secundare sînt minime (13). Vaccinarea antigripală este şi ea utilă, virusul gripal fiind adesea un promotor al pneumoniei. Sînt utile de asemenea exerciţii respiratorii regulate.

ASTMUL BRONŞIC

Diagnosticul astmului bronşic este mai dificil la bătrîni, la care dispneea cu Wheezing poate apare şi în alte condiţii patologice, ca infecţii respiratorii acute pe fondul bronşitei cronice, insuficienţa ventriculară stîngă, embolii pulmonare, obstrucţia căilor aeriene prin corp străin sau neoplasm, compresia căilor aeriene prin tumori mediastinale, alveolite alergice, angeite pulmonare, pneumotorax, hernie hiatală cu esofagită de reflux (4).

Semnele clasice pot lipsi, bolnavii prezentînd doar dispnee şi tuse care este accentuată de efort. Se observă de asemenea tahipnee, folosirea muşchilor respiratori accesorii, tahicardie, hipertensiune arterială. Apariţia pulsului paradoxal indică agravarea bolii şi obstrucţie bronşică importantă cu VEMS sub 1,5 l. În astmul bronșic sever frapează contrastul dintre dispneea intensă cu hiperinflație pulmonară și lipsa ralurilor (obstrucția căilor aeriene mici). Din cauza debutului său insidios, la bătrîni, criza de astm este deseori confundată cu decompensarea cardiacă, ceea ce duce la întîrzierea terapiei adecvate și la creșterea mortalității. Rolul alergenilor prin declanșarea crizei este mult mai mic decît la tineri, în schimb bătrînii pot prezenta crize severe de astm după medicamente ca aspirina sau alte substanțe inflamatorii care le sînt administrate în mod curent.

Examenele paraclinice sînt necesare mai ales pentru excluderea altei afecțiuni. Astfel radiografia permite descoperirea unei pneumonii sau a pneumotoraxului prin ruptura unei bule de emfizem, condiție clinică gravă care necesită tratament chirurgical de urgență (exuflare). De mare ajutor este determinarea gazelor sanguine, care permite urmărirea evoluției bolii.

Dacă astmul nu este bine controlat, starea psihică a bătrînului se alterează și apar depresiunea, frica, descurajarea. Tratamentul astmului la bătrîni trebuie să fie intens și prompt pentru a înlătura atît frica de moarte cît și senzația de invaliditate și inutilitate. Suportul psihic se realizează mai ales prin relația adecvată dintre medic și pacient și mai puțin prin medicație psihotropă.

În criza de astm se utilizează Miofilina i.v., începînd cu o doză de încărcare de 4,5—6 mg/kg în 20 de minute urmată de perfuzii cu 0,3—0,5 mg/kg/oră. La bolnavii care au primit Miofilină în ultimele 24 ore, doza se reduce la jumătate. Se pot asocia, în mai mică măsură decît la adult, simpaticomimetice injectabile sau oral.

În starea de rău astmatic, pe lîngă perfuzia continuă cu Miofilin se adaugă Hemisuccinat de hidrocortizon 2—300 mg la 4—6 ore (sub 1 g/zi), hidratarea adecvată, oxigen, antibiotice și dacă este cazul tonicardiace.

În astmul cronic trebuie să se țină seama că bătrînii manevrează mai greu aparatele cu aerosoli presurizați, de aceea se preferă administrarea per orală a bronhodilatatoarelor, contînd pe combinația Miofilinei cu simpatomimetice, prin care se obține efect aditiv și reacții adverse minime. Se va prefera administrarea la ore regulate (nu la nevoie), pentru a evita riscul supradozajului și stabilirea toleranței, care duce la creșterea progresivă a cantității de simpaticomimetice (4). Corticoterapia poate fi folosită la bătrîni, dar în doză mai mică (0,5 mg/kg) deoarece are efecte secundare mai mari. După obținerea rezultatului terapeutic se reduce cantitatea la doza minimă utilă. În caz de infecții intercurente sau intervenții chirurgicale, se crește doza de Prednison sau se asociază Hemisuccinatul i.v. Corticoterapia topică (inhalatorie) este mai puțin indicată la bătrîni care au risc crescut de a face infecții buco-faringiene cu candida (4).

BRONȘITA CRONICĂ ȘI EMFIZEMUL

Prevalența bronșitei cronice crește cu vîrsta (fig. 37.3) și frecvența sa este atît de mare la bătrîni, încît aproape nu se mai pot descrie particularități ale bolii datorate vîrstei. Cu excepția formelor cu deficit enzimatic, emfizemul pulmonar este și el o boală a bătrînilor.

Diagnosticul se face cu întîrziere, deoarece tusea cronică și expectorația sînt atribuite de regulă fumatului, iar dispneea progresivă, ca-

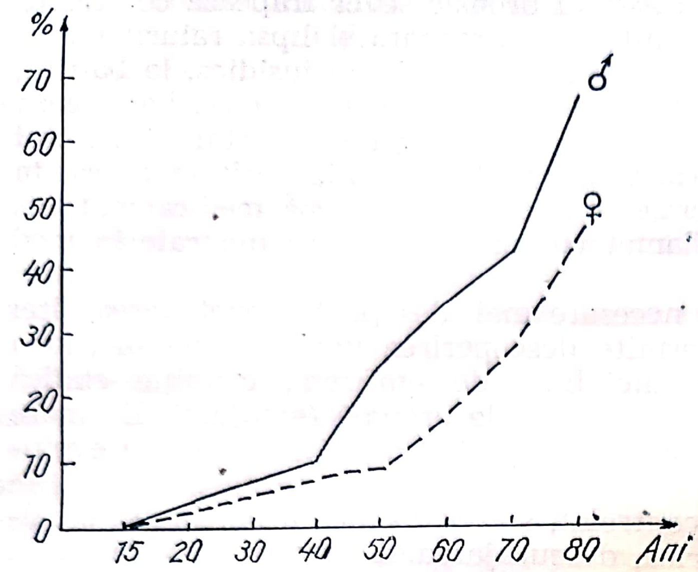


Fig. 37.3. — Prevalența bronșitei cronice în raport cu vîrsta (după Freeman)

racteristică sindromului obstructiv, este considerată în mod eronat ca semn de „emfizem senil". Din cauza evoluției îndelungate, afecțiunile sînt de obicei intricate la bătrîni, care prezintă frecvent manifestări bronhospastice, mai ales în timpul episoadelor infecțioase intercurente. Semnele clinice apar tîrziu, sînt puțin specifice și nu sînt corelate nici cu modificările morfologice, nici cu perturbarea funcțională.

Examenele paraclinice aduc puține informații suplimentare; iar radiologia permite doar excluderea altei afecțiuni, în special a tuberculozei care poate lua la bătrîni aspectul bronșitei cronice. Ex. bacteriologic al sputei a pierdut din importanță atît din cauza dificultăților de recoltare cît și a patogenității ipotetice a germenilor evidențiați (2).

Prognosticul nu este influențat de vîrsta la care începe boala; dar bătrînii au ceva mai rar episoade infecțioase cu spută purulentă și reactivitate bronșică mai mică. Datorită ventilației colaterale, bătrînii compensează mai bine sindromul obstructiv, menținînd gazele sanguine normale. De regulă între apariția dispneii moderate și instalarea obstrucției bronșice severe trec între 4 și 10 ani. Valoarea inițială a VEMS și rata scăderii sale constituie cel mai bun indicator prognostic. Cînd VEMS se apropie de 1 l, mortalitatea ajunge la 10% pe an. Asociația cardiopatiei ischemice înrăutățește prognosticul. Cu mijloacele moderne de tratament rata declinului VEMS s-a încetinit și bătrînii pot supraviețui timp îndelungat, chiar după apariția insuficienței respiratorii.

Tratamentul exacerbărilor bronșitice a evoluat mult, totuși nu există nici o metodă care să oprească progresiunea bolii. Rata deteriorării prezintă însă mari variații individuale și cîteodată este atît de lentă încît nu modifică supraviețuirea bătrînilor.

Întreruperea fumatului determină reducerea volumului expectorației și diminuă susceptibilitatea la infecții; nu s-a dovedit însă că ar opri evoluția bolii. Dealtfel, la bătrîni scade consumul de tutun și crește numărul celor care întrerup fumatul (2).

Bătrînii bronșitici sînt foarte sensibili la poluanții atmosferici, de aceea este recomandabil să rămînă în casă în perioadele de poluare intensă, mai ales dacă se asociază cu inversiunea termică. Vor evita de asemenea frigul și aglomerațiile, în special în timpul epidemiilor de gripă, cînd vor fi vaccinați.

Infecțiile respiratorii frecvente la bătrînii bronșitici, pot avea evoluție severă, deseori letală. De aceea orice infecție intercurentă va fi tratată cu un antibiotic cu spectru larg: Ampicilina 1—2 g/zi, amoxicilina 1—2 g/zi, Biseptol 2—4 tablete/zi, Vibramicina 100—200 mg/zi. Frecvența infecțiilor virale explică insuccesul antibioprofilaxiei. Este preferabilă tratarea promptă a recidivelor, de la primele simptome, cînd populația microbiană este încă redusă.

Secretoliticele (bromhexina) urmăresc ameliorarea calităților reologice ale secreției bronșice și a funcțiilor muco-ciliare. Ele trebuie asociate cu gimnastica respiratorie și cu educarea reflexului de tuse, deficitar la bătrîni.

Bronhodilatatoarele sînt indicate mai ales dacă explorarea funcțională indică o componentă reversibilă a sindromului obstructiv. Dintre simpaticomimetice, efedrina, adrenalina și izoprenalina vor fi evitate; terbutalina este de asemenea mai puțin indicată la bătrîni deoarece produce tremurături și tahicardie. Preparatele selective mai noi (salbutamol, hexoprenalin, reproterol, clenbuterol) au efecte secundare mai mici. Anticolinergicele administrate pe cale inhalatorie (ipratropiumbromid) deși utile pot fi mai greu folosite de bătrîni.

Riscul supradozării teofilinei este de asemenea mai mare la bătrîni, la care metabolismul hepatic al drogului poate fi deficitar sau influențat de alte medicamente folosite concomitent. Terapia judicios condusă trebuie să evite variațiile bruște în concentrația sanguină și să permită bolnavilor să doarmă în timpul nopții. Se vor prefera preparatele de teofilină cu rezorbție lentă, sau în lipsa lor, sărurile a căror absorbție este mai bună (aminofilina). Doza zilnică de teofilină este mai mică la bătrîni, respectiv 4—600 mg/24 ore sau 8—12 mg/kg la normali și 2—8 mg/kg la bronșitici și bătrîni cu insuficiență hepatică. Dozele și efectele secundare ale medicamentelor folosite în obstrucția bronșică sînt prezentate în tabelele II și III.

Tabelul II

Medicația sindromului bronho-obstructiv la bătrîni
(după Ziment, modificat)

Denumirea	Calea de administrare	Doza la adult		Sugestii la bătrîni	
		SIMPATICOMIMETICE			
efedrina	orală	15—30 mg		evitată	
adrenalina	aerosoli	1—4 inh la	6—4 ore	evitată	
	s.c.l./1 000	0,1—1 ml	4—6 ore		
isoproterenol	aerosoli	3—6 inh	3—4 ore	evitat	
	oral		3—4 ore		
metaproterenol	oral	10—20 mg	6—8 ore	10 mg la	8—12 ore
	spray	2—3 inh	3—6 ore	2 inh	4— 8 ore
isoetharina	spray	1—4 inh la	3—6 ore	1—3 inh	6 ore
	aerosoli	3—7 inh	4 ore	2—3 inh	4— 6 ore
terbutalina	oral	2,5—5 mg	6 ore	evitat	
	s.c.	0,25—0,50	4 ore	0,125—0,25	6 ore

Tabelul II (continuare)

Denumirea	Calea de administrare	Doza de adult	Sugestii la bătrîni
		MIOFILINA	
	i.v. inițial	5—6 mg/kg/20 min.	4,5 mg/kg/20 min.
	perfuzie	0,6—0,9 mg/kg/oră	0,3 mg/kg/oră
	per os	16 mg/kg/zi	8—12 mg/kg/zi la normali 2—8 mg/kg/zi la bronșită, hepat.
		GLUCOCORTICOIZI	
prednison	oral	0,5—1 mg/kg/zi	0,5 mg/kg/zi
hidrocortizon hemisuccinat	i.v.	750—1 000 mg/zi	500 mg/zi (variabil)
beclomethason	spray	1—3 inh 6—8 ore	nerecomandabil
		ANTITUSIVE	
codeina	oral	5—10 mg la 3—4 ore	2,5—5 mg la 6—8 ore

Tabelul III

Efecte secundare în terapia obstrucției bronșice la bătrîni (după Ziment)

Condiții patologice	*Efecte secundare*
	Simpaticomimetice, Miofilina
cardiopatie ischemică	angor, aritmii
hipertensiunea arterială	efecte variabile
disfuncție cerebrală	nervozitate, tremor, insomnii, convulsii (eufilină)
hipertiroidism	exacerbare
glaucom	precipitare
adenom de prostată	exacerbare, retenție de urină
gastrită	exacerbare (miofilină)
	Glucocorticoizi
diabet	exacerbare
osteoporoză	exacerbare
cataractă, glaucom	precipitare
infecții	precipitare
distrofii cutane	exacerbare
boli organice cerebrale	reacții psihotice
insuficiență cardiacă	retenție Na, edeme
hipertensiune arterială	exacerbare
gastrită	exacerbare
astenie fizică	exacerbare prin hipokaliemie
	Antihistaminice
boli organice cerebrale	sedare sau agitație, psihoze, tremor, amețeli, convulsii
hipersecreție mucus	uscare, împăstare
diskinezie col vezical	retenție urinară
glaucom	exacerbare

	Antibiotice	
	Aminoglicozide, polimixine	
nefropatii		insuficiență renală
	Tetraciclina	
nefropatii		insuficiență renală azotemie extrarenală

Corticoizii ameliorează vîscozitatea sputei, reduc inflamația bronșică, au efect spasmolitic direct și sensibilizează receptorii la acțiunea β simpaticomimeticelor. Efectele lor secundare sînt mult mai mari la bătrîni la care, pe lîngă cele cunoscute se adaugă: reactivarea unei tuberculoze latente, perforații gastrointestinale cu evoluție torpidă etc. Se poate încerca tratament de probă la bolnavii cu simptomatologie severă, continuîndu-se numai dacă s-au obținut rezultate evidente (2).

Acomodarea la efort este foarte utilă la bătrîni pentru menținerea condiției fizice generale. Se poate încerca un program destul de intens, precedat de aerosoli bronhodilatatori. Deși prognosticul de lungă durată nu este ameliorat și funcția pulmonară este puțin modificată, crește însă eficiența musculară și bolnavii se simt mai bine.

EMBOLIA PULMONARĂ

Deseori nediagnosticată, afecțiunea este una dintre cele mai comune probleme la bătrînii spitalizați, producînd un număr mare de decese aparent inexplicabile. Dacă emboliile pulmonare se suprapun peste altă boală, efectul este devastant. Bătrînii au adesea flebotromboze profunde în gambe și deci risc crescut de a face embolii pulmonare. Alți factori favorizanți sînt: statul la pat îndelungat pentru altă afecțiune (neoplasm, insuficiență cardiacă), existența varicelor și a insuficienței venoase, hemoconcentrația și creșterea vîscozității sanguine ca urmare a unui tratament diuretic intens, mai ales la bolnavii cu poliglobulii secundare insuficienței respiratorii cronice. Diagnosticul corect se poate stabili prin anamneza amănunțită, examenul fizic complet cu atenție deosebită la modificările venoase ale gambelor, completat cu scintigrama și arteriografia pulmonară. Riscul arteriografiei pulmonare este relativ redus la bătrîni, dacă se exclud cei cu hipertensiune pulmonară severă și bloc de ramură stîngă. Metoda permite pe de o parte stabilirea diagnosticului unei afecțiuni urmată deseori de evoluție fatală, pe de alta, evitarea tratamentului anticoagulant inutil și grevat de riscuri la bătrîni, la care, din cauza scăderii proteinelor plasmatice, fracțiunea de dicumarol (Trombostop) fixată este mai mică și cu doza uzuală se poate atinge nivelul toxic. Riscul este mai mare la femeile peste 60 de ani, dintre care aproape jumătate pot prezenta sîngerări. Heparinarea se va face cu grijă; la bătrîni nu sînt necesare doze mari în primele 24—36 ore. Modul cel mai corect este heparinarea continuă i.v. cu 1 000 u/oră, doza modificîndu-se în funcție de timpul parțial de activare al tromboplastinei sau de timpul de coagulare, care trebuie să ajungă de 2—2,5 ori valorile normale. Se poate utiliza și administrarea i.v. discontinuă la 4—6 ore (1). Heparinizarea „low-dose“ (2—3×5 000 u heparină s.c.) este utilă în scop profilactic la vîrstnicii nevoiți să stea la pat.

TUBERCULOZA

Prevalență. Cu toată scăderea impresionantă a numărului de îmbolnăviri de tuberculoză, fenomenul este mai puțin evident la vîrsta a treia, astfel că proporțional incidența tuberculozei este mai mare la bătrîni. Observația poate fi explicată printr-un complex de factori dintre care amintim: condițiile socio-economice mai precare, coexistența altor boli, deficiențele imunologice naturale sau induse terapeutic (imunosupresie), scăderea rezistenței nespecifice a organismului la infecții. Deoarece au trăit în epoca endemiei tuberculoase, mulți bătrîni poartă infecții latente și în condițiile amintite mai sus prezintă de fapt recidive și nu noi îmbolnăviri (7). Peste 65 de ani îmbolnăvirile sînt mai frecvente la bărbați decît la femei, raportul fiind de cca 5/1. Mortalitatea marchează aceeași tendință, respectiv continuă să rămînă mai ridicată la bătrîni, în special la bărbații care trăiesc singuri. Cauzele mortalității mai mari sînt: întîrzierea în stabilirea diagnosticului, terapia incorectă și prezența bolilor asociate.

Tabloul clinic este rareori tipic. De regulă tuberculoza se prezintă ca o maladie cronică, rău definită, sau ca declin progresiv al stării generale, atribuit în mod eronat fie unei neoplazii nediagnosticate, fie sindromului depresiv de vîrstă. Chiar dacă sînt atent supravegheați, cca 25% dintre bolnavi nu au febră și cam 20% sînt asimptomatici. Revărsatul pleural poate fi tuberculos la orice vîrstă și dacă nu i se găsește altă etiologie, trebuie tratat ca atare. Diseminările miliare trec deseori neobservate și sînt descoperite necroptic. Acest diagnostic trebuie luat în considerare la bătrîni cu febră de etiologie incertă, cu radiografii pulmonare normale, cu VSH normală și uneori cu anomalii hematologice (3).

Imaginea radiologică este nespecifică în o treime din cazuri. Se pot observa: noduli pulmonari solitari, infiltrate pneumonice nespecifice în lobii inferiori, diseminări miliare, pleurezii trenante.

Culturile din spută pot fi negative în 40—50% din cazuri. Din cauza funcției deficitare a sistemului reticuloendotelial și al limfocitelor, reactivitatea la tuberculină scade cu vîrsta, astfel că la peste 70 de ani se observă anergie tuberculinică în proporție de 10—30%. Pentru înlăturarea acestui inconvenient se poate stimula reactivitatea cutanată tardivă, repetînd testarea cu 5 u PPD după o săptămînă.

Evoluția bolii este mai severă la bătrîni, iar procentul de vindecări scade de la peste 95% la cca. 80%, poate din cauza mecanismelor de apărare deficitare, sau chiar a vîrstei înaintate.

Diagnosticul tuberculozei la bătrîni este dificil, dar boala trebuie totdeauna luată în considerare. Criteriile suplimentare de diagnostic sînt:
— existența bolii în antecedente;
— IDR repetată după o săptămînă;
— ex. bacteriologic al sputei, repetat trei zile;
— radiografii pulmonare comparate cu cele vechi;

— prezența localizărilor extrapulmonare (10—15%), care pot fi depistate prin analiza lichidului pleural, peritoneal, cefalorahidian sau prin biopsii ganglionare, prescalenice, hepatice, medulare;

— tratamentul de probă cu medicamente care acționează numai asupra BK (excluzînd Streptomicina și Rifampicina). De regulă se încearcă HIN+EMB sau HIN+PAS.

Tratamentul. Majoritatea eșecurilor terapeutice se datoresc întîrzierii diagnosticului, sau incapacității bătrînilor de a lua medicația timp îndelungat. De aceea este recomandabil să se aleagă o schemă simplă, ușor de administrat și cu efecte secundare minime. Se va asocia totdeauna tratamentul general de susținere în special la bătrînii cu stare generală alterată, toxică. În aceste cazuri se poate asocia corticoterapia, oxigenoterapia etc. Excreția streptomicinei este întîrziată la bătrîni, din cauza insuficienței renale latente, de aceea nivelul său seric se menține ridicat 24 ore după injecție și pot apare efecte toxice acustico-vestibulare. Doza uzuală la bătrîni este de 0,5 g/zi, iar administrarea se va face cu prudență. Deși hepatotoxicitatea hidrazidei scade ușor peste 60 ani, ea totuși poate da accidente mai ales la cirotici sau consumatori cronici de alcool. Nevrita periferică poate fi prevenită cu piridoxină 10 mg/zi. Rifampicina este și ea hepatotoxică. Efectele secundare ale Etambutolului (nevrită retrobulbară cu pierderea acuității vizuale și a discriminării culorilor) s-au redus decînd se folosesc doze mai mici (15 mg/kg).

Schema terapeutică în tuberculoza bătrînului este asemănătoare cu cea a adultului, dar cu doze ceva mai mici. Ca tratament inițial se recomandă HIN — 2—300 mg/zi cu EMB 15 mg/zi și Rifampicină 450—600 mg/zi timp de trei luni, după care se continuă 9—12 luni cu tratament dublu. La persoanele cu hepatopatii și insuficiență hepatică, Rifampicina poate fi înlocuită cu Streptomicina. Dozele uzuale de tuberculostatice la bătrîni sînt prezentate în tabelul IV.

Chimioprofilaxia cu HIN 2—300 mg/zi timp de un an are avantajul de a reduce incidența bolii cu 70—80% și de a conferi protecție care durează peste 15 ani. Riscul este însă hepatotoxicitatea hidrazidei. Deși bătrînii cu infecție inactivă reprezintă rezervorul de îmbolnăvire al populației, trebuie să se țină seama de efectul toxic al HIN, care poate apare la 2,3% dintre persoanele peste 50 de ani (50—64 ani) (7). Metoda este recomandabilă bătrînilor a căror IDR la tuberculină a crescut în ultimii ani și celor cu boală inactivă, dar prezintă alți factori de risc: boli de nutriție, deficit imunologic etc.

NEOPLASMUL BRONHO-PULMONAR

Prevalența. Mortalitatea prin cancer bronho-pulmonar atinge valori maxime între 55—74 ani și scade ușor ulterior; frecvența diferitelor tipuri histologice nu este influențată de vîrstă.

Tablou clinic. Deși nu se poate face o diferență esențială între cancerul bronhic înainte și după 65 de ani, se pot totuși desprinde cîteva aspecte particulare. Afecțiunea are latență clinică mare, în 15—20% din cazuri, manifestarea fiind doar alterarea nespecifică a stării generale, atribuită declinului de vîrstă. Dintre simptomele caracteristice: tusea,

Tuberculostaticele folosite la bătrîni
(după Iseman)

Medicaţia	Doza zilnică	În caz de insuficienţă renală	Toxicitate	Interacţiuni medicamentoase	Observaţii
Izoniazida	2—300 mg	—	hepatică, nevrită periferică, anemie, convulsii, psihoze, hipersensibilitate	Antabuz	poate da tulburări psihice; atenţie la asocierea cu cicloserină sau pirazinamidă
Rifampicina	450—600 mg	—	hepatică, hipersensibilitate, trombopenie, renală	anticoagulante	împiedică efectul anticoagulant colorează roşu, lacrimi şi urină
Etambutol	15 mg/kg	redusă	n. optic, gastrointestinală hiperuricemie	?	nevrită retrobulbară, pierderea vederii colorate şi acuităţii vizuale
Streptomicina	500 mg	redusă	acustico-vestibulară, renală, hipersensibilitate	aminoglicozide diuretice	rar indicată la bătrîni

durerea şi hemoptizia, primele două sînt bine tolerate de bătrîni, deoarece majoritatea bolnavilor de neoplasm bronşic au bronşită cronică preexistentă şi nu observă modificarea caracterului tusei. Chiar tusea care apare la o persoană indemnă pînă atunci, este considerată ca bronşită de vîrstă. Creşterea pragului de sensibilitate la durere cu vîrsta face ca şi acest simptom să fie mai puţin supărător; astfel că bolnavii se prezintă de regulă la apariţia hemoptiziei (1). Frecvenţa determinărilor pleurale este mai mare decît la tineri. Pleurezia neoplazică a bătrînului evoluează cronic, afebril, cîteodată cu dureri şi totdeauna însoţită de dispnee. Neuromiopatia paraneoplazică este de asemenea mai frecventă la bătrîni, la care slăbirea simetrică a musculaturii proximale a membrelor sugerează existenţa unei neoplazii viscerale. Celelalte manifestări extrapulmonare, ca şi secreţiile ectopice de substanţe hormonale sînt şi ele mai frecvente la bătrîni (3).

Diagnosticul. Descoperirea se face de regulă prin radiografia pulmonară care este inclusă în examenul de rutină al bătrînilor. În ce măsură depistarea activă modifică mortalitatea, datele sînt neconcludente. Pentru cazuri individuale însă este util să se facă diagnosticul precoce, cu documentare histologică adecvată. O problemă spinoasă este nivelul pînă la care trebuie împinsă investigaţia la persoanele în vîrstă înaintată cu afecţiuni multiple şi alterarea stării generale; ea va fi apreciată de la caz la caz. Bronhoscopia nu este contraindicată la bătrîni, fiind necesară pentru obţinerea materialului bioptic şi pentru aprecierea operabilităţii. În fară de cardiopatia ischemică, spondiloza cervicală poate constitui o contraindicaţie, deoarece în timpul extensiei gîtului există riscul lezării măduvei spinării. Citologia sputei trebuie apreciată cu cauțiune, deoarece, mai ales la fumători crește frecvența metaplaziei pavimentoase, care poate duce la interpretări eronate (fals pozitive).

Tratament. Principiile de tratament sînt aceleași la bătrîni, deși în aplicarea lor trebuie să se ia în considerare riscurile mai mari caracteristice vîrstei.

Exereza chirurgicală, tratamentul de elecție al neoplasmului scuamos este mai dificilă la bătrîni din cauza gradului de extensie al tumorii, coexistenței altor afecțiuni și în special al insuficienței respiratorii. Mortalitatea operatorie este mult mai ridicată peste 65 de ani, atingînd 20% pentru pneumonectomii și 14% pentru lobectomii (3). Toleranța hemodinamică a bătrînilor este mai mică iar frecvența complicațiilor operatorii mai mare. Dintre complicațiile severe amintim: infecțiile respiratorii, infarctul miocardic și emboliile pulmonare, dintre cele mai ușoare: tulburările de ritm cardiac, hipotensiunea, tulburări electrolitice, retenția urinară, dilatația gastrică.

Radioterapia curativă este puțin indicată la bătrîni, din cauza efectului său general debilitant. Se poate face terapie paleativă în caz de obstrucție bronșică, sindrom mediastinal, metastaze osoase dureroase. În sindromul confuziv cu agitație, datorat metastazelor cerebrale se poate face iradierea creierului. Corticoterapia adjuvantă poate fi uneori de folos.

Chemoterapia este mai ușor suportată de bătrîni, deși nu se știe în ce măsură acest tratament prelungește supraviețuirea. Se poate face terapie secvențială în funcție de tipul histologic al tumorii, ținînd seama de riscul efectelor toxice secundare.

TULBURĂRI RESPIRATORII EXTRAPULMONARE

Accidentele vasculare cerebrale se pot însoți de tulburări ale ritmului respirator. Leziunile bulbare determină neregularități importante și persistente în descărcarea stimulilor respiratori, urmate de hipoventilație alveolară cu hipoxemie și hipercapnie. Existența tahipneei înrăutățește prognosticul și sugerează existența unei afecțiuni pulmonare organice asociate.

Boala Parkinson poate determina rigiditatea musculaturii toracoabdominale și scăderea controlului voluntar asupra frecvenței și profunzimii respirației. Timpul de apnee este scurtat la 1—2 sec (3).

Cifoscolioza produce modificări profunde în mecanica troraco-pulmonară cu distorsionarea căilor aeriene, tulburări în repartiția intrapulmonară a aerului și hipoventilație alveolară.

BIBLIOGRAFIE

1. **Block E. R.** — Pittfals in diagnosis and managing pulmonary diseases, Geriatrics, 1979, 34, 2, 70.
2. **Chowanetz W., Schramm A.** — Diagnostik und Therapie bei Lungenerkrankungen im höheren Alter, Therapiewoche, 1980, 30, 33, 5 285—5 290.
3. **Freeman E.** — The respiratory system in: Geriatric medicine and gerontology (sub red.) J. Brocklehurst, Churchill, Livingstone, 1978.
4. **Ghory A. C., Patterson R.** — Treating asthma in the elderly. Geriatrics, 1980, 35, 8, 32—41.

38.

IMPLICAȚII GENETICE ÎN PATOLOGIA PULMONARĂ

Concepții actuale, mai cuprinzătoare, tind să reconsidere importanța celor două coordonate fundamentale ale oricărui proces de îmbolnăvire — „zestrea“ moștenită de posibilități de reacție a organismului uman și factorii nocivi de mediu (mezologici) cu care acesta intră în contact.

Boala, fenomen biopatologic, apare ca un *mod de reacție complexă* a organismului la condiții anormale de mediu, iar interpretarea mecanismelor etio-patogene, chiar a simptomatologiei, nu poate fi corect făcută decît analizînd manifestările acestei reacții ca sumă de elemente „amalgamate“, rezultate din contactul antagonic al celor două laturi esențiale procesului patologic.

Analiza acestui contact antagonic relevă schematic, de o parte, factorii nocivi mezologici — microbi, virusuri, micelii, paraziți, unii factori fizici și chimici, patogeni pentru organism, de cealaltă parte, patrimoniul ereditar al organismului — cromozomii sau „conteinere“ cu gene, concentrînd codificat toată informația ereditară tipică speciei și esențială supraviețuirii individului.

Deși în orice boală interferența patrimoniului ereditar cu factori nocivi din mediu este neîndoielnic totdeauna manifestă, ceea ce diferă de la o boală la alta, chiar de la un bolnav la altul este *ponderea* participării celor două componente esențiale în procesul patologic. Evaluarea exactă a ponderii participării celor două componente și analiza cît mai exhaustivă a structurii intime a acestora sînt de mare importanță, nu numai pentru interpretarea întregii patologii umane după criterii deterministe, ci și în fundamentarea unei atitudini terapeutice și profilactice științifice și eficiente.

Relevant este că din ceea ce se cunoaște pînă acum, în bolile aparatului respirator, „ponderea“ ereditară în mecanismele etio-patogenice pulmonare este aparent mică, poate cea mai mică, comparativ cu cea din entitățile patologiei altor sisteme și aparate din organismul uman. Cauzele sînt multiple, reale și aparente.

Medicina „pasteuriană“ a acordat exclusiv atenție eforturilor de cunoaștere și combatere a factorilor nocivi din mediu, în special agenții infecțioși, puternic implicați în etiopatogenia multor boli ale aparatului respirator. De altfel, dezvoltarea embrionară a aparatului respirator, derivată din cea a tubului digestiv, sugerează aprioric contactul intim și întins al acestui aparat cu mediul aerian, exterior organismului, ceea ce îl supune „prioritar“ agresivității unor factori nocivi mezologici.

În mecanismele etio-patogenice pulmonare, „ponderea“ participării sau „cointeresării“ ereditare, cu unele excepții, este multifactorială, cu implicarea mai multor gene sau sisteme poligenice. În patologie, ereditatea poligenică caracterizează *predispoziția* pentru anumite boli ereditare (eredopatii) poligenice.

În contrast cu eredopatiile monogenice în care determinismul este evident etiologic, în eredopatiile poligenice determinismul este patogenic. Acțiunea aditivă sau liminară a genelor sau sistemelor poligenice implicate în diversitatea și intensitatea mecanismelor patogenice, în eredopatiile poligenice este relevată sau declanșată de factorii nocivi din mediu.

Eredopatiile monogenice se transmit „mendelian“, aproape matematic, eredopatiile poligenice au o transmitere neregulată, „concentrîndu-se“ mai mult familial. În primele, delimitarea între bolnavi și sănătoși este clinic tranșantă; în eredopatiile poligenice, dimpotrivă, există o mare varietate de forme clinice, de tranziție, cuprinse în limitele nu numai ale tabloului clinico-nosologic, dar și ale stării de aparentă sănătate.

Conceptele de *predispoziție* pentru anumite boli sau de *„personalitate“* biochimică, imunologică, *determinată genetic* subliniază particularitatea individului, nu numai de a face mai ușor ca altul anumite boli, în aceleași condiții de mediu, dar și de a prezenta manifestări ale aceleiași boli distinctiv nuanțate, comparativ cu alt individ bolnav.

Ereditatea poligenică cu corolarul ei, predispoziția pentru anume boli, deși participă nemijlocit la realizarea mecanismelor de apariție a celor mai răspîndite entități ale patologiei umane, rămîn un domeniu cu încă multe necunoscute.

Unele boli ale aparatului respirator în care „ponderea“ ereditară este practic neglijată, pentru că pare neînsemnată, sînt tocmai forme de boli ereditare poligenice, cu predispoziție.

Oricum ar fi, implicațiile genetice în patologia pulmonară au fost destul de rar cercetate pînă acum, deși, probabil, ascund încă multe necunoscute.

SISTEMATIZĂRI ÎN PATOLOGIA EREDITARĂ PULMONARĂ

(I) După amploarea „ponderei“ participării ereditare în patologia pulmonară, se disting:

— eredopatii monogenice pulmonare, cu transmitere autosomal dominantă sau recesivă, în care expresia patogenă a unei singure gene are rol determinant prioritar în etiopatogenia bolii: bronșiectazia ereditară, sindromul Kartagener, fibroza chistică (mucoviscidoza), boala chistică pulmonară, malformații (dismorfogenezii) ereditare traheale sau bronșice, malformații ereditare ale toracelui etc.;

— eredopatii poligenice pulmonare, cu transmitere neregulată și „concentrare“ familială sau penetranță variabilă, în care expresiile patogene ale mai multor gene definesc anticipativ predispoziția pentru anumite boli; mecanismele patogenice sînt determinate deci ereditar, dar elementul declanşator etiologic sînt anumiţi factori nocivi din mediu (emfizemul, pneumosclerozele pulmonare, astmul bronşic, cancerul bronhopulmonar);

— unele pneumopatii infecţioase, evident determinate etiologic de anumiţi factori nocivi de mediu (agenţi infecţioşi), în care însă rezistenţa organismului este diferit „nuanţată“ de „personalitatea“ biochimică şi imunologică, determinată genetic, a individului (bronhopatii şi pneumopatii microbiene şi virale, tuberculoza).

(II) După direcţiile principale de acţiune a „ponderii“ ereditare în patologia pulmonară se disting:

— defecte genetice în mecanica respiratorie;

— defecte genetice în permeabilitatea căilor respiratorii;

— defecte genetice în integritatea suprafeţei alveolare.

Sistematizarea implicaţiilor genetice în patologia pulmonară după criteriul „ponderii“ participării eredităţii în diversele entităţi nosologice pulmonare şi al direcţiei de acţiune etiopatogenică a acesteia, pare să satisfacă, cel puţin provizoriu, nu numai raţiuni didactice dar şi ştiinţifice.

I. DEFECTE GENETICE CU REPERCUSIUNI ÎN MECANICA RESPIRATORIE

Unele malformaţii (dismorfogenezii) ale toracelui, cu caracter ereditar monogenic, deşi nu sînt propriu-zis boli pulmonare, prin afectarea dinamicii mecanicii respiratorii, indirect se pot asocia cu boli ale aparatului respirator.

1. Malformaţii toracice cu transmitere autosomală dominantă (A—D)

— Toracele escavat (Pectus excavatum) (Stoddard, 1939) se asociază cu bronşiectazia timpurie a adolescentului sau cu sindrom Marfan.

— Toracele asimetric şi polidactilie (sindrom Poland) este agenezia unilaterală a inserţiei sternale a marelui pectoral, a sînului şi părului axilar, asociate cu iminenţa de avorturi la femei şi scleroemfizem unilateral.

— Toracele scurt (displazia spondilo-costală) (Remoin şi de Gaouchy, 1968) asociat frecvent cu emfizemul timpuriu; s-au detectat şi aberaţii cromozomiale ca în polidispondilie.

— Disostoza toracică izolată se poate asocia cu diferite bronhopneumopatii.

— Sindromul cranio-toraco-acro-fascial (sindromul Grosse), este o asociere complexă de malformaţii craniene, toracice, cardiace şi ligamentare (contractura Dupuytren) coexistînd cu bronhopatii intercurente.

2. Malformaţii toracice cu transmitere autosomal-recesivă (A-R)

— Distrofia toracică cu repetate bronhopatii.

— Distrofia toracică-pelvică-falangeală a nou-născutului asociată cu malformaţii renale, pulmonare şi cardiace, în special reducerea numărului alveolelor şi hipoplazie pulmonară.

— Toracele excavat cu nanism pauciponderal congenital (sindrom al celor 3M — Malvaux, Miller, McKusick, 1974), se asociază cu diferite bronhopneumopatii, clinodactilie, fără afectarea inteligenței ca în nanismul Russel-Silver.

II. DEFECTE GENETICE CU REPERCUSIUNI ASUPRA PERMEABILITĂȚII CĂILOR RESPIRATORII

Majoritatea acestor defecte genetice sînt eredopatii monogenice, multe cu caracter malformativ și cîteva enzimopatii; singura excepție, astmul bronșic ereditar este o eredopatie poligenică cu predispoziție, în care însă, unele asocieri sau forme clinice au o transmitere monogenică. Repercusiunile acestor defecte genetice se manifestă la nivelul traheei sau la nivel bronșic.

(1). **Defecte genetice traheale.** Unele defecte ereditare monogenice ale dezvoltării embrionare a traheei, duc la apariția fistulelor traheo-esofagiene, alterînd funcționalitatea traheei cu variate consecințe patologice:

— fistula traheo-esofagiană simplă (Zachary și Emery 1961), este eredopatia cea mai frecventă; transmiterea este A—D sau neregulată. Este frecvent asociată cu despicătura laringelui posterior;

— fistula traheo-esofagiană asociată inconstant cu atrezia esofagiană este o eredopatie cu transmitere A—D (Engel ș.a., 1970);

— fistula traheo-esofagiană cu atrezie esofagiană (Dennis ș.a., 1973), considerată de unii ca o eredopatie cu transmitere neregulată sau multifactorială; atrezia esofagiană este constant asociată în această boală.

(2) **Defecte genetice cu repercusiuni asupra permeabilității bronhiilor**

Defectele genetice la nivelul bronhiilor sînt destul de heterogene: cîteva sînt, mai corect anomalii malformative ereditare monogenice ale bronhiilor, alte două sînt enzimopatii ereditare monogenice (deficiența plasmatică de alfa (1) antitripsină și fibroza chistică sau mucoviscidoza), iar una, astmul bronșic ereditar, deși o eredopatie poligenică cu predispoziție prezintă forme particulare care se transmit, determinate monogenic.

Între anomaliile malformative ereditare monogenice ale bronhiilor, mai frecvente și bine identificate genetic sînt:

— traheo-bronhomegalia (Jonston și Green, 1965) care este o traheobronhoectazie cu diverticuli vizibili radiologic la nivel traheal datorită „încrețirii“ țesutului musculomembranos dintre inelele cartilaginoase;

— bronhomalacia (Agosti ș.a., 1974) este o flacciditate a bronhiilor de gradul I și II, simulînd clinic astmul bronșic, dar cu transmitere regulată;

— bronșiectazia ereditară a lobului mijlociu (Danielson ș.a., 1974);

— sindromul Kartagener (triada dextrocardie, bronșiectazie, sinuzită) descris de Kartagener și Stucki, 1962. Eredopatia are o penetranță variabilă, considerat că se transmite de obicei A—R cu penetranță incompletă. Locusul genei pare a fi linkat cu cel al sistemului Rh (Knox ș.a., 1970). Toți membrii familiilor cu bolnavi, sînt de obicei „vechi“ sau „cronici tușitori“. La unii bolnavi s-a observat scăderea în ser a IgA (Holmes ș.a., 1968). Se pare că sindromul Kartagener este o formă ereditară monogenică a unei eredopatii cu transmitere „nemendeliană“, situs inversus viscerum.

În general, toate anomaliile ereditare bronșice se transmit A—R.

Grupul heterogen al defectelor genetice cu repercusiuni asupra permeabilității bronhiilor, cuprinde și două eredopatii monogenice enzimatice:

Deficiența plasmatică de alfa (1) antitripsină. În plasma bolnavilor cu diferite boli degenerative pulmonare grave, apărute pînă la vîrsta de 40 de ani, urmate de moarte prematură, s-a observat absența alfa (1) antitripsinei (Laurell și Eriksson, 1963). Deficitul genetic se transmite A—R; homozigoții, bolnavi pulmonari, pot avea din copilărie și ciroză hepatică. Asocierile pulmonare și hepatice sînt considerate frecvente. Heterozigoții în general aparent sănătoși, pot fi identificați biochimic. Totuși, aproape 25% din bolnavii cu boli obstructive cronice pulmonare sînt heterozigoți pentru acest defect și numai 5% sînt homozigoți (Kueppers ș.a., 1969). Emfizemul la heterozigoți afectează segmentele pulmonare inferioare și apare mai frecvent, dar la vîrste mai înaintate decît la homozigoți (Stevens ș.a. 1971).

Lieberman (1969) consideră heterozigoția pentru deficiența plasmatică a alfa (1) antitripsinei, în special la bărbați, o predispoziție nu numai pentru bolile obstructive cronice, dar și pentru bolile pulmonare în general.

Terapia energică a infecțiilor respiratorii, aerosolii proteolitici, evitarea fumatului și expunerii la inhalanți iritanți în familiile cu membrii purtători ai acestui defect predispozant, ar constitui măsuri profilactice cu efecte benefice.

Polimorfismul genetic al alfa (1) antitripsinei, inhibitor al proteazei, este sub controlul unui sistem genic Pi al cărui locus ar fi situat pe cromozomii 2 sau 12 (2q12 sau 12p12 — 12qter). Axelsson și Laurell (1965) consideră că gena controlînd cele 13 variante electroforetice de alfa (1) antitripsină este alelică cu gena deficienței acestei proteine inhibitoare enzimatică. Fagerhol (1968) relevă identitatea polimorfismului prealbuminei cu cel al alfa (1) antitripsinei. Cele 13 fenotipuri cunoscute, controlate de alele codominante sînt notate cu simboluri ale mobilității relative electroforetice ale produsului alelic: FF, FM, FS, IM, MM, MS, MV, MX, MZ, SS, SZ, XZ, ZZ. Relevant este că fenotipul ZZ (Pi^zPi^z) este cel asociat cu bolile pulmonare și mai rar cu cele hepatice.

Transmiterea sistemului controlînd polimorfismul alfa (1) antitripsinei este A—D, pe cînd cea a defectului, A—R. *Fibroza chistică (mucoviscidoza)* a fost considerată pînă de curînd cea mai letală eredopatie monogenică a copilului. În prezent FC este apreciată ca o boală ereditară cu evoluție cronică, detectabilă la toate vîrstele.

Polimorfismul manifestărilor clinice este rezultatul deficiențelor multiple ale glandelor mucoase din pancreasul exocrin, intestin, căile biliare, mucoasa bronșică, piele. Determinarea pulmonară este cea mai gravă; apariția este progresivă, dar simultană în diferite arii pulmonare, urmînd succesiunea: obstrucție bronșică-atelectazie-bronșiectazie-abces-fibroză segmentară. Ariile pulmonare predilecte sînt segmentele lobilor superiori, unde pare caracteristică bronșiectazia; în alte boli pulmonare bronșiectazia interesează segmentele pulmonare inferioare.

Această boală care este una din cele mai frecvente eredopatii, se asociază cu o frecvență de răspîndire a genei FC relativ mare, de exemplu în statul Ohio (S.U.A.) ea este de 0,016; incidența la naștere de 1/3 700, iar aproape toată populația aceluiași stat este în proporție de 3% heterozigotă pentru această genă CF (Steinberg și Brown, 1960). Mucoviscidoza este o eredopatie cu transmitere A—R.

Implicațiile etiopatogenice cu determinism genetic în FC sînt încă neclarificate. Întrucît homozigoții bolnavi se înrudesc cu numeroși heterozigoți aparent sănătoși, s-a încercat detecția acestora. S-a observat că serul bolnavilor inhibă mișcarea cililor („factor ciliar") din explante de trahee de iepure sau branhii de stridie (Spock ș.a., 1967); la heterozigoți inhibiția este parțială, iar la indivizi normali ea nu există. În culturile de fibroblaști de la persoanele homozigote și heterozigote pentru FC se observă metacromazia citoplasmatică intraveziculară cu un anume gradient, aspect citologic distinct de cel observat în mucopolizaharidoze (Deanes și Bearn, 1968).

Deși s-a sugerat că locusul genei FC ar fi localizat pe 5p (Smith ș.a., 1968), se pare că există totuși două locusuri pentru gena FC cu localizare diferită la homozigoți.

Testul clinic pentru precizarea diagnosticului cel mai folosit este testul iontoforezei la pilocarpină; el se bazează pe faptul că 99% din bolnavii de FC (mucoviscidoză) au în secreția sudorală concentrații de ioni de Na și Cl de 3—6 ori mai mari ca la indivizii sănătoși.

Testul cu meconiu (Stephan-Bender) este folosit după naștere în maternitate.

Sebumul și cerumenul bolnavilor este deficitar în ioni de K, Mg, Ca și Zn, în schimb are o concentrație excedentară de ioni de Na ca și părul.

Infertilitatea, atît a femeilor cît și a bărbaților bolnavi cu FC, este legată de anomalii ale canalului deferent sau de ocluzia cu mucus a colului uterin.

Natura defectului genetic în mucoviscidoză nu este cunoscută. Rao și Nadler (1974) au remarcat lipsa a trei izoenzime ale argininesterazei la unii bolnavi. S-a emis ipoteza că factorul inhibitor ciliar sau substanțe înrudite cu acesta nu poate fi degradat din cauza deficienței de argininesteraze.

Schwachman (1981) consideră că în FC are loc o pierdere a apei din toate țesuturile a cărei cauză nu este cunoscută. Defectul ar fi de transport al apei și electroliților. Locul acestui defect ar putea fi membrana celulară sau învelișul mucoid al celulei secretoare.

Astmul bronșic. Interferența factorilor ereditari, acceptați mai mult teoretic, alături de cei mezologici alergici și/sau nealergici, mai bine studiați, este destul de complicată și dificil de cuantificat.

Bocikov (1978) consideră astmul bronșic, ca o eredopatie poligenică cu predispoziție; transmiterea ei este neregulată, cu penetranță variabilă și rare „concentrări" familiale; mai multe gene sau sisteme poligenice cu acțiune predominant aditivă decît liminară, concură la apariția unor mecanisme patogenice ale sistemului bronșic, dar rolul determinant etiologic îl au factorii de mediu, alergici și/sau nealergici.

Totuși, McKusick remarcă că cel puțin anumite forme de astm bronșic, se transmit evident ereditar, comportîndu-se ca eredopatii monogenice cu segregare relativ mendeliană.

Pînă în prezent s-au descris trei tipuri de astm bronșic ereditar, individualizate ca eredopatii monogenice:

— hipersensivitatea atopică (triada astm bronșic — febra de fîn — eczema, Tips. 1954), considerată ca determinantă de homozigoția unui singur și separat locus (transmitere A—R). Demonstrarea genelor răspunsului imun la om, locusul Ir linkat cu locusul HL-A și a faptului că locusul controlînd sensibilitatea la antigen E („the major purified protein antigen from ragweed pollen extract“), locusul IrE este linkat la complexul HL-A, în ordinea LA, FOUR, IrE (complexul HL-1). Levine ș.a. (1972), susțin în prezent heritabilitatea atropiei, favorizînd mai mult ereditatea dominantă a hipersensitivității atopice;

— astmul bronșic, statura scurtă și IgA crescută (Sly și Heimlich, 1967) pare să aibă transmiterea A—R;

— astmul bronșic, polipoza nazală și intoleranța la aspirină (triada ASA) (Lockey ș.a. 1973) pare să aibă tot transmiterea A—R deși se remarcă importanța factorilor de mediu. Von Mauer și Van Metre (1973) au descris o familie în care intoleranța la aspirină se transmite A—D, debutul astmului bronșic este timpuriu, nu există asociere cu polipoza nazală sau sinuzite, iar evoluția astmului este blîndă.

Cancerul bronșic, boală cu dramatică creștere a mortalității în ultimul timp (în ultimii 30 de ani mortalitatea a crescut pînă la 30 de ori), întîlnită de 7—8 ori mai frecvent la bărbați decît la femei, fără o distribuție etnică, are o etiopatogenie obscură. S-au evidențiat unii factori mezologici puternic favorizanți în cancerul bronșic (radiații ionizante, noxe chimice cancerigene, fumatul de țigări), dar factorul determinant etiologic rămîne necunoscut.

Există unele argumente care continuă să se acumuleze, favorizînd ipoteza după care neoplaziile în general sînt defecte genetice cu expresie celulară, probabil eredopatii poligenice cu predispoziție;

— cîteva tipuri de neoplazii se transmit ereditar, ca de exemplu retinoblastomul;

— unele boli precursoare neoplaziilor („Precanceroase“) sînt eredopatii monogenice cu o transmitere bine precizată (xeroderma pigmentosum, sindromul Von Hippel-Lindau, sindromul „basal cell nevous“ — nevomatoză, neurofibromatoza Von Recklinghausen) sau boli în care cromozomii cu o „fragilitate“ exagerat de mare („chromosome-breaking diseases“), cum sînt anemia Fanconi, sindromul Bloom etc.;

— există „concentrări“ în unele familii de anumite tipuri sau asocieri de neoplazii care conturează așa-zisul „sindrom al cancerului familial“, care se transmite A—D (Lynch ș.a., 1967);

— concordanța neoplaziilor este de patru ori mai mare la gemenii monozigoți, decît la gemenii dizigoți (Bocikov, 1978 citează date semnificative în acest sens);

— date de genetică celulară și hibridări celulare susțin ipoteza prezenței unui echilibru natural între anumite sisteme genice situate pe cromozomi diferiți care represează caracterul recesiv al malignității testale la nivel celular.

Susceptibilitatea pentru cancerul bronhopulmonar sau al colonului pare a putea fi detectată de un marker enzimatic.

După Kellermann ş.a. (1973), mare parte din populaţia S.U.A. are un anumit gradient al concentraţiei şi activităţii unei enzime, aril-hidrocarbon-hidroxilaza (AHH), separată din fracţiunea microzomală celulară şi care participă la metabolizarea în celule a cancerigenelor. Gradientul poate fi măsurat prin inductibilitatea enzimei AHH în culturi scurte de limfocite de 24 de ore, incubate în prezenţa 3-metil-colantrenului. S-a constatat că în timp ce indivizii necanceroşi au o inductibilitate mare a AHH în proporţie de 9,4% şi foarte scăzută inductibilitate a AHH în aproape 46% din populaţia testată necanceroasă, la indivizii neoplazici din această populaţie numai 4% au o inductibilitate foarte scăzută a AHH în timp ce la aproape 96% din ei inductibilitatea AHH este semnificativ sau foarte mult crescută.

Controlul genic al AHH este asigurat de un determinant dialelic cu un singur locus, iar transmiterea pare a fi A—D.

AHH apare ca un marker al susceptibilităţii (predispoziţiei) de a face cancer bronşic sau de colon, ceea ce confirmă părerile că cel puţin aceste două tipuri de neoplazii sînt eredopatii poligenice cu predispoziţie.

III. DEFECTE GENETICE CU REPERCUSIUNI ASUPRA INTEGRITĂŢII BRONHIOLOALVEOLARE

Toate defectele genetice privind aparatul respirator au repercusiuni, mai mult sau mai puţin importante, secundare sau finale, asupra integrităţii morfofuncţionale şi bronhiolo-alveolare. Totuşi, cîteva defecte genetice influenţează primar şi imediat această integritate.

Emfizemul pulmonar ereditar, are unele forme cărora li se acceptă determinismul genetic.

Emfizemul hipertrofic primar, emfizemul-boală, este considerat de Bocikov (1978) şi McKusick (1979) ca o eredopatie poligenică cu predispoziţie. Larson şi Barman (1965) şi Hole şi Wasserman (1965) au descris cîteva fratrii cu numeroase cazuri de boli obstructive cronice pulmonare (emfizeme ale adolescenţei şi maturităţii şi bronşite cronice). S-a sugerat transmiterea A—D şi corelarea bolii cu caracter cel puţin familial, cu fumatul.

Sistemele poligenice determinînd poate aditiv sau liminar instalarea unor mecanisme patogenice în emfizem s-ar corela cu deficienţa plasmatică a alfa (1) antitripsinei, deficienţe în sinteza IgA, un răspuns imunitar aberant (locusul Ir intră în complexul HL-1) sau chiar deficienţe în metabolismul ţesutului conjunctiv elastic. Rolul determinant etiologic aparţine factorilor nocivi din mediu, dintre care fumatul ţigărilor a putut fi corelat cu „concentrarea“ familială a bolii. Relevant este faptul că din punct de vedere genetic distincţia între emfizem şi bronşită cronică se estompează în cadrul bolilor obstructive cronice pulmonare (bronhopneumopatii cronice obstructive BPCO).

Fibroza pulmonară ereditară. Cîteva boli pulmonare interstiţiale a ţesutului fibros, rar întîlnite în practică, sînt considerate de McKusick (1976) şi Bocikov (1978) ca eredopatii monogenice sau poligenice:

— fibroza pulmonară idiopatică (sindromul Hamman-Rich) este considerată ca eredopatie monogenică cu transmitere A—D (Jacox, Frymoyer şi Bonanni, 1964); creşterea IgG în serul bolnavilor şi degetele hipocratice sînt considerate, datorită apariției ca simptome cu cîțiva ani înaintea bolii propriu-zise, caractere determinate genetic;

— displazia fibrochistică pulmonară (Koch, 1965) caracterizată prin dispnee progresivă, degete hipocratice, hipertensiune pulmonară, fibroză difuză pulmonară, este considerată ca o eredopatie monogenică cu transmitere probabil A—D, deși s-a observat și transmiterea tată-fiu. Inconstant s-a observat în cadrul bolii policitemie, iar McKusick și Fischer au semnalat asocierea cvasiconstantă cu cancerul bronșic;

— boala chistică pulmonară (Racz ș.a., 1965) este observată la populațiile din orientul mijlociu (evrei, iemeniți) dar și din Noua Zeelandă (maori), (Hinds ș.a., 1958). Debutul este timpuriu, în prima sau a doua decadă a vieții, cu repetate infecții pulmonare trenante. Transmiterea pare a fi A—R.

BOLI PULMONARE EREDITARE CU ACUMULARE DE MATERIAL INTRAALVEOLAR

În cadrul bolilor pulmonare cu acumulare de material intraalveolar, reprezentat de multe entități, toate însă rar întîlnite în practica medicală, cîtorva li s-au atribuit un relativ determinism genetic, se includ:

— microlitiaza alveolară pulmonară, caracterizată de microcalcificări alveolare cu aspect radiologic tipic. Conținutul microcalcificărilor este heterogen mineral: calciu, fosfor, magneziu, aluminiu, urme de fier, siliciu și zinc. Caffrey și Altman, au observat că în mai mult de 50% din cazurile studiate, există o concentrare familială, sugerînd transmiterea A—R;

— hemosideroza pulmonară idiopatică (Krieger și Brough, 1967), este frecvent asociată cu deficiența de IgA în serul și sputa bolnavilor, fenomen considerat o expresie asociată genică. Boala este apreciată ca disfuncție generalizată a macrofagelor, căreia i se sumează alterări în diferite organe limforeticulare și deficite imunitare. Transmiterea este probabil A—R;

— amiloidoza viscerală familială (Ostertag, 1950), rar cu determinări pulmonare, este o eredopatie monogenică cu transmitere frecvent A—D. Debutul este timpuriu, în jurul vîrstei de 35—40 de ani. Localizările în ordinea frecvenței sînt: renale, hepatice, splenice, suprarenale, pulmonare. Nu sînt rare determinările nervoase, asocierea surdității sau a asteniei rebele la tratament. Depozitele de amiloid interesează pereții arterei pulmonare, pereții alveolari, ai traheei și bronhiilor sau parenchimul subpleural.

REZISTENȚA DIFERITĂ A ORGANISMULUI LA UNELE BRONHOPNEUMOPATII INFECȚIOASE

Comportamentul organismului uman în infecțiile bronhopulmonare este influențat nu numai de virulența agentului infecțios și intensitatea infecției, ci și de rezistența organismului, diferit „nuanțată“ de „personalitatea“ biochimică și imunologică, determinată genetic a individului. Determinismul genetic este multifactorial implicînd individul și grupul populațional.

Influenţa se exercită asupra incidenţei vîrstei de debut, formelor evolutive, răspunsului la medicamente (studiat de farmacogenetică) sau amploarei complicaţiilor.

Polimorfismul reacţional cu substrat genetic al indivizilor la îmbolnăviri sau conduite terapeutice, ca de altfel şi conceptele de „predispoziţie“ sau „personalitate“ biochimică şi imunologică, nu trebuie înţelese simplist ca substrat al unor diferenţe calitative care împart în mod fixist indivizii în tipuri net delimitate. În orice organ, funcţie, individ sau în orice specie, se manifestă diferenţe individuale. Indivizii aceleiaşi specii formează o serie continuă, gradată de la o extremă la alta, serie care nu se împarte în anume tipuri net demarcate. Aceste diferenţe sînt mai mult de grad şi nu de tip, cantitative şi nu calitative. Ele asigură cum spune Darwin „materialele pentru ca selecţia naturală să acţioneze şi să acumuleze“ în procesul evoluţiei.

Legile mendeliene care explică mecanismele transmiterii ereditare, pot fi remarcate numai cînd o singură genă situată pe un singur locus determină expresia caracterului respectiv. Diferenţele cantitative, în măsura transmiterii lor ereditare, depind totdeauna de mai multe gene, situate pe mai multe locusuri, ale căror efecte nu sînt distinse decît în familii sau grupuri populaţionale, în orice caz mai dificil la un anume individ. De aceea stadiul eredităţii poligenice, al cărui corolar pot fi difedenţele individuale, predispoziţia cu determinism genetic, presupune analiza familiei sau populaţiei respective, măsurarea şi mai puţin clasificarea ei în anumite grupuri sau tipuri.

MALFORMAŢIILE CONGENITALE (DISMORFOGENEZIILE) BRONHOPULMONARE

Malformaţiile congenitale, denumite mai corect, dismorfogenezii, sînt în general boli caracterizate prin:

a) defecte sau anomalii ale morfogenezei, ale diferenţierii celulelor şi ţesuturilor în timpul dezvoltării;

b) acţiunea prenatală a factorilor cauzali, exercitată la niveluri de organizare diferite (organe, ţesuturi, celule), care determină o modificare anormală macroscopică, putînd interesa chiar o întreagă regiune embrionară;

c) etiopatogenia complexă, ereditară, mezologică sau mixtă;

d) expresie clinică ca moment de apariţie (în perioada de dezvoltare intrauterină, la naştere sau postnatal).

După grupul de experţi conduşi de J. M. Sprancer (1981), definiţia malformaţiei congenitale este circumscrisă la „un defect morfologic al unui organ, partea unui organ sau a unei regiuni mai mari a corpului, care rezultă dintr-un proces intrinsec de dezvoltare anormală“. Ei consideră procesul primar şi unic, capabil prin mecanisme corelate patogenic să determine secundar apariţia de anomalii multiple în toată regiunea embrionară, denumită „cîmp de dezvoltare“. Definiţia este criticabilă atîta timp cît concepe „cîmpul de dezvoltare“ (regiunea embrionară) ca de la început destinat să fie anormal, iar anomaliile, produse nespecifice cauzal. Nici regiunea embrionară malformată nu este de la începutul dezvoltării ontogenetice anormale şi nici malformaţiile rezultate nu sînt lipsite de specificitate cauzală. Anomaliile secundare ale morfogenezei sînt considerate nu malformații ci desmembrări (disruptions), deformări sau anomalii secvențiale (secvențe).

După Neel (1957) etiopatogenia dismorfogeneziilor este complexă; în 20% din cazuri este ereditară, în 10% virală, în 10% cromozomială iar în restul de 60% este mixtă (ereditară și mezologică).

Dismorfogeneziile bronhopulmonare au o frecvență relativ redusă (între 0,5—0,8‰) după cea a dismorfogeneziilor cardiovasculare, renale și aproape egală cu cea a dismorfogeneziilor tubului digestiv.

Pare relevant că relativ frecvent dismorfogeneziile bronhopulmonare se asociază cu alte defecte sau sindroame malformative, depășind ca extindere aparatul respirator.

ASOCIERI DE MALFORMAȚII (DISMORFOGENEZII) BRONHOPULMONARE

A. Malformații (dismorfogenezii) traheale și bronhiale

1) *Fistulele traheoesofagiene* asociate cu:

— sindromul cerebro-costo-mandibular (McNichol ș.a., 1970), care se transmite A—R;

— anomalii segmentare costovertebrale (Rimoin, Flechter, McKusick, 1968) însoțite de statură mică, displazii spondilocostale, coaste suplimentare (van de Sar, 1952) sau polidispondilie (Turpin, 1959) în care s-au detectat aberații cromozomiale (translocații între acrocentrici).

2) *Traheobronhomegalia* și *bronhomalacia* asociate cu:

— diselastoza Ehlers-Danlos tip II cu transmitere A—R (Beighton, 1970), sau cu sindromul Ehlers-Danlos tip I cu transmitere neregulată;

— diverticuli traheali congenitali, varicozități venoase sau arteriale, tendința la rupturi spontane de organe viscerale, anomalii în general cu caracter congenital;

— sindromul de „suferință respiratorie“ (Karpatkin ș.a., 1972) cu transmitere probabilă A—R.

3) *Chisturile bronhice* asociate cu:

— boală polichistică generalizată (chisturi în rinichi, pancreas), anomalie considerată congenitală;

— fibroza chistică (mucoviscidoza), eredopatie monogenică cu transmitere A—R;

— boala chistică pulmonară, cu transmitere probabilă A—R.

4) *Bronșiectazie ereditară* asociată cu:

— emfizemul pulmonar;

— boala chistică pulmonară sau fibroza chistică (mucoviscidoza);

— limfangiectazia chistică pulmonară (Frank și Piper 1959) care se transmite A—D.

B. Malformații (dismorfogenezii) bronhioloalveolare

1) *Agenezia unilaterală pulmonară*, aplazia sau hipoplazia unilaterală pulmonară sau lobară, defecte congenitale cu caracter secundar ale morfogenezii („secvențe“) se asociază frecvent cu malformații și malpoziții ale sistemului vascular sau cu unele dismorfogenezii bronșice.

2) *Anomalii congenitale de segmentare pulmonară* sau pulmonul traheal suplimentar sau lobii ectopici pulmonari, sînt tot secvențe secundare ale unei morfogeneze anormale ce se pot asocia cu malpoziții ale sistemului vascular sau cu unele dismorfogenezii bronhice.

3) *Boala chistică pulmonară* asociată cu: fibroza chistică (mucoviscidoza); cu adenomatoza multiplă endocrină (Underwood și Jacobs, 1963), cu transmitere A—D și cu carcinoizi bronhiali (Williams și Celesten, 1962), asociați cu hiperparatiroidismul.

4) *Pneumotoraxul spontan idiopatic* apare ca un accident al diselastozei Ehlers-Danlos (tipul I).

Malformațiile (dismorfogeneziile) vasculare pulmonare sînt frecvent asociate cu cele complexe cardiovasculare; nu sînt defecte genetice pulmonare primare, ele se complică însă, de obicei, cu infecții pulmonare recurente, iar hipertensiunea arterială pulmonară instalată consecutiv anomaliilor vasculare periferice sau centrale, determină insuficiența respiratorie sau insuficiența cardiacă dreaptă.

Dismorfogeneziile vasculare pulmonare sînt entități recent individualizate prin angiopneumografie sau cateterism cardiac și confirmate anatomic prin intervenția chirurgicală sau necropsie. După criteriul anatomic, se împart în:

a) dismorfogenezii ale arterei pulmonare, anomalii de calibru vascular;

b) dismorfogenezii ale venelor pulmonare, anomalii de drenaj;

c) fistule arteriovenoase pulmonare;

a) *Dismorfogeneziile arterei pulmonare* — *ectazia arterei pulmonare* frecvent asociată cu hipoplazia aortei, anomalie congenitală cu evoluție benignă; *atrezia unilaterală a arterei pulmonare* (boală cianogenă), anomalie congenitală cu evoluție gravă, cu supraviețuire de numai cîteva săptămîni; *stenoze ale arterei pulmonare*, supravalvulare sau periferice; s-au identificat cîteva entități genetice sau sindroame malformative: stenoza pulmonară *simplă* (Coblentz și Mathivai, 1952) cu probabilă transmitere A—R sau multifactorială; stenoza pulmonară *cu nefroza congenitală* (Fournier ș.a., 1963) în care se suspectează transmiterea A—R; stenoza pulmonară *supravalvulară cu stenoza supravalvulară aortică* (Eisenberg ș.a., 1964), este o displazie fibromusculară sistemică vasculară ereditară cu transmitere A—D; se asociază cu arteriopatii multiple, cînd pare a fi consecința infecției rubeoloase; stenoza pulmonară cu *calcificări* ale cartilajelor traheale și ale urechii, însoțite de surditate și hipotelefalangism (degete scurte terminal) (Beuren, 1970) este o eredopatie cu transmitere A—R; sindromul *„leopard“* (Walther ș.a. 1967): stenoză pulmonară, lentiginoză generalizată, fibroelastoză miocardică, surditate și hipospadias; transmiterea este A—D; *displazia valvulvară pulmonară* (Koretzky ș.a., 1969): defect al valvulelor pulmonare, moderat mixedem, hipertelorism, urechi jos implantate, ptoză palpebrală, față triunghiulară; transmiterea pare a fi A—D;

— *Hipertensiunea pulmonară*, defect genetic malformativ cu cîteva forme (tipuri genetice):

1. hipertensiunea pulmonară simplă cu transmitere probabilă A—R (Coleman ș.a., 1959);

2. hipertensiunea pulmonară simplă sau asociată cu alte anomalii, cu transmitere A—D sau X-linkată dominantă (Melmon şi Braunwald, 1963); alte anomalii asociate sînt sindromul inimă-mînă (Holt-Oram), forma Lewis (defect septal interatrial moderat sau defect septal interventricular cu focomelia membrelor superioare), sindromul inimă-mînă (Tabatznik) caracterizat prin aritmie şi brachidactilie tipul D (police „ciot" — stub thumb); ambele sindroame malformative au transmitere A—D;

3. hipertensiunea pulmonară cu întîrziere în creştere (sindromul Rowley şi Rosenberg, 1961) în care infecţiile pulmonare recurente, atelectazii şi hipertrofia de ventricul drept se asociază cu aminoacidurie fără creşterea concentraţiei de aminoacizi în plasmă şi cu moderată creştere a acizilor graşi neesterificaţi în ser; transmiterea se pare a fi A—R.

b) *Dismorfogeneziile venelor pulmonare* sînt anomalii de drenaj (întoarcere) venos, uneori asimptomatice clinic, alteori însoţite de hipertensiune pulmonară şi insuficienţă cardiacă. Există numeroase anomalii de drenaj a venelor pulmonare, în raport cu malpoziţia acestora: în atriul drept, vena cavă superioară, vena cavă superioară stîngă, vena cavă inferioară, vena azygos, sinusul coronar etc. Se asociază frecvent cu unele dismorfogenezii simple cardiovasculare:

— defect septal atrial tip I (Yao ş.a. 1968) cu transmitere A—R;

— defect septal atrial tip II (Zuckerman ş.a., 1952) cu transmitere A—D;

— sindromul insuficienţei venoase sistemice (Seijffers-Groen-Davis, 1964) cu transmitere inconstantă A—D sau A—R.

Un tip mai particular de dismorfogenezie a venelor pulmonare este *sindromul scimitar* (Neill ş.a., 1960) caracterizat prin hipoplazia plămînului şi arterei pulmonare drepte, dextropoziţia inimii, transport arterial sistemic suplimentar şi drenaj al venelor pulmonare ectopic, retrohepatic în vena cavă inferioară (aspect tipic radiologic). Transmiterea eredopatiei pare a fi A—D.

c) *Fistulele arteriovenoase pulmonare* sînt dismorfogenezii în care defectul genetic este reprezentat de o comunicare aberantă între teritoriul arterial şi cel venos. Localizarea preferenţială este în lobul inferior drept pulmonar. Clinic sînt lipsite de manifestări pulmonare pînă la adolescenţă, dar cianoza şi degetele hipocratice sînt prezente din copilărie. Se complică cu insuficienţă respiratorie, abcese şi supuraţii.

Fistulele arteriovenoase pulmonare se asociază cu cîteva entităţi şi defecte genetice mai bine individualizate:

— cianoza şi boala hepatică (Silverman ş.a., 1958), eredopatie în care degetele hipocratice, dispneea şi cianoza coexistă cu hepatite cronice şi insuficienţe hepatice; transmiterea este A—R;

— telangiectazia hemoragică ereditară (Rendu-Osler-Weber); 50% din fistulele arteriovenoase pulmonare se asociază cu această eredopatie. Sînt prezente telangiectazii pe faţă, conjunctive, mucoase, flebectazii, anevrisme, angioame, policitemie, degete hipocratice, uneori ciroze hepatice şi epistaxis familial (Lane, 1916). Transmiterea este A—D. Distinctă de eredopatie este fenocopia, sindromul CRST (calcinoza, sindromul Raynaud, sclerodactilie, telangiectazie), care în realitate este o colagenoză;

— Ataxia — telangiectazia (Boder-Sedgwick, 1958), în care fistulele arteriovenoase pulmonare, infecţiile pulmonare repetate, coexistă cu telangiectazii ale pielii, conjunctivelor, ataxie cerebeloasă. Mecanismul este imunitar, deficiența imunologică este însoțită de hipoplazia timusului. Sînt prezente aberații cromozomiale. Transmiterea este frecvent A—R. Determinismul este probabil heteroalelic.

Dismorfogeneziile mixte vasculare și bronhopulmonare sînt ectopii de teritorii pulmonare, apărute ca defecte secundare ale morfogenezei („desmembrări" sau „malpoziții") consecutive unei vascularizații anormale. Denumite și sechestrații pulmonare, pot fi localizate intratoracic și extratoracic; cele intratoracice pot fi paramediastinale, cele extratoracice pot fi subdiafragmatice. Localizarea ectopică intralobară se asociază cu chisturi sau limfangiectazii, situate de obicei în lobii inferiori.

Dismorfogeneziile mixte vasculare și bronhopulmonare nu par a avea decît o etiopatogenie mixtă, cu toate că bolile asociate lor sînt ereditare.

Disembrioplaziile bronhopulmonare, incluzii de mucoasă gastrică sau esofagiană în bronhii sau plămîni, nu sînt adevărate malformații (dismorfogenezii), ci defecte secundare ale morfogenezei de tip secvențial și dezagregant. Deși teoretic originea genetică embriopatică este acceptată, determinismul genetic al disembrioplaziilor nu este încă precizat.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. **Bocikov N. P.** — Genetika cieloveka — naslesvenosti i patologia Izdatelsvo — Medițina, Moskva, 1978.
2. **Brock D. J., Mayo C.** — Biochemical Genetics of Man — Oxford Univ. Press, London, 1972.
3. **Constantinescu D., Diculescu G.** — Elemente de genetică clinică în: Pediatrie și puericultură, vol. I, p. 13—153. Ed. didactică și pedagogică, București, 1968.
4. **Diculescu G., Constantinescu C.** — Concepte genetice în patologia infantilă, Rev. Med. Chir., Iași, 2, 221—228, 1973.
5. **Emery A. E.** — Modern Trends in Humanan Genetics, Pergamon Press, London, 1972.
6. **McKusick V. A.** — Mendelian Inheritance in Man — 4-th Ed. Johns Hopkins Press, Baltimore, 1976.
7. **Stern C.** — Principles of Human Genetics — 2.nd ed. W. H. Freeman & Comp., Publish., San Francisco, 1960.
8. **Witkowski Regine, Prokop O.** — Genetik Erblicher Syndrome und Missbildungen — Akad. Verlag, Berlin 1970.

39.

BOLILE PULMONARE IMUNE

(Prezentare sintetică)

Termenul de boală pulmonară imună poate avea un dublu înțeles: în sensul cel mai larg dacă o boală evidențiază un mecanism imun în sensul formării de anticorpi specifici, de autoanticorpi sau de reactivitate celulară, boala poate fi definită ca imună. În al doilea sens este vorba de boli în care în cadrul investigațiilor se utilizează și tehnici imunologice pentru studiul celulelor sanguine și al unor factori serici ca de pildă în unele forme de lezare pulmonară acută cu interesarea capilarelor la care participă activarea complementului, granulocitele neutrofile și alte elemente ale sistemului imun. Acest gen de afecțiuni nu sînt boli imune în sensul propriu-zis al cuvîntului, deși pentru studiul lor se utilizează tehnici imunologice. Tot astfel emfizemul pulmonar și unele forme ale astmului nu sînt boli pulmonare imune, deși pentru studiul acestora se utilizează tehnici de investigație a celulelor, a proteinelor serice.

O prezentare completă a bolilor datorate reacțiilor imunologice pulmonare a fost publicată în 1973 de McCombs (6) avînd la bază clasificația lui Gell și Coombs privind tipurile de reacții imune corespunzătoare diverselor afecțiuni cu mecanism imun (1). Această clasificație prezentată în tabelul I continuă să ofere un cadru adecvat pentru separarea grupelor mari de boli imune și pentru identificarea diferitelor etape secvențiale în reacțiile pulmonare. Cu toate acestea aprofundarea cunoștințelor în domeniu a arătat că în multe boli mecanismele apar din ce în ce mai complicate, astfel încît unele secvențe se intrică sau se suprapun.

Desigur că admiterea unui mecanism imun unic într-o boală constituie o simplificare poate exagerată, există totuși unele boli pulmonare în care un anumit tip de reacție imună pare să se afle pe primul plan în patogeneza bolii.

Clasificarea după Gell și Coombs este redată în tabelul I (5).

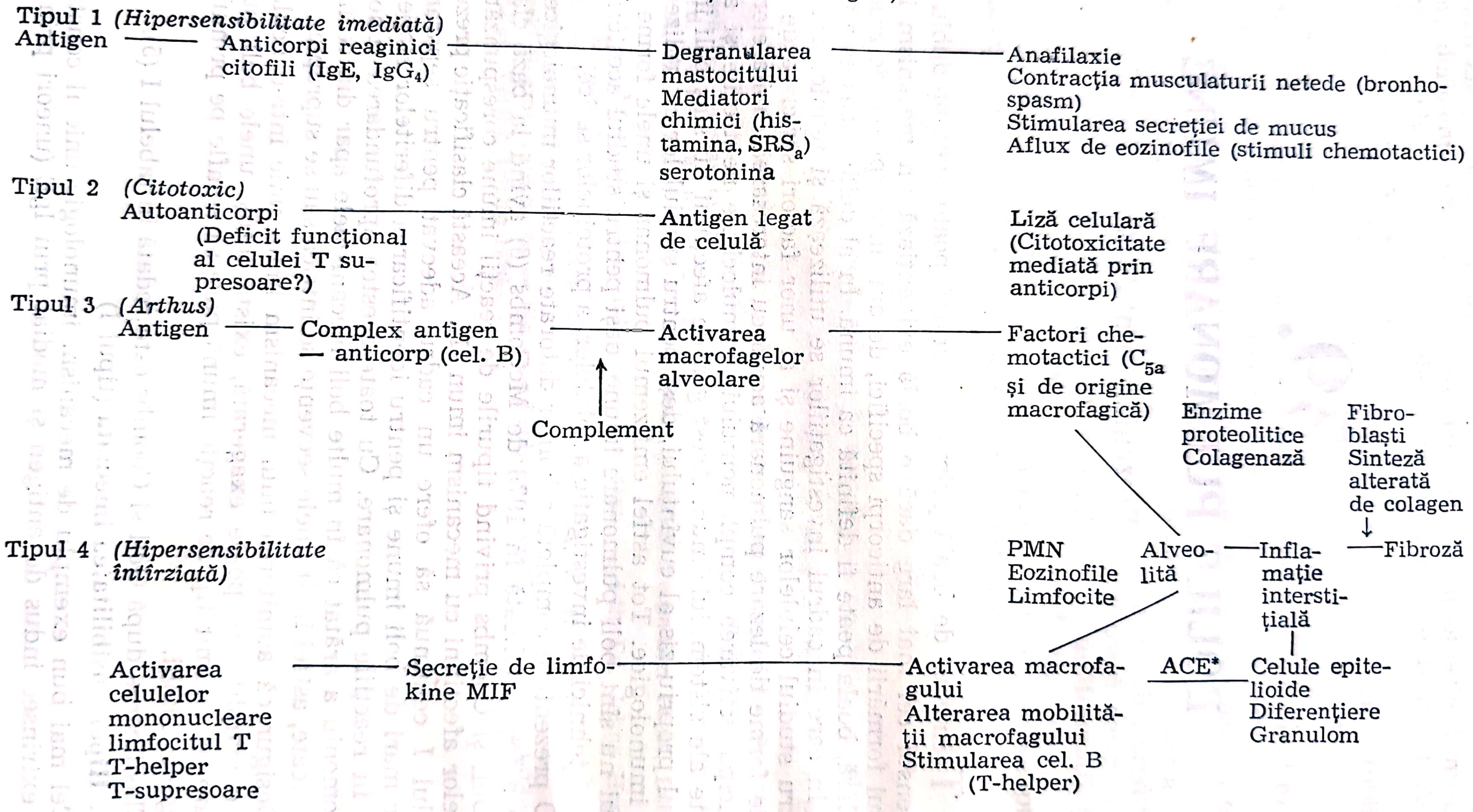
1. **Hipersensibilitatea imediată** (tipul I)

Cel mai bun exemplu de mecanism imunologic unic îl constituie astmul extrinsec indus de antigen și mediat prin IgE (uneori prin subclasa

Tabelul 1

Clasificarea reacţiilor imune după Gell şi Coombs

(Secvenţele imunologice)



Tipul 1 *(Hipersensibilitate imediată)*
Antigen — Anticorpi reaginici citofili (IgE, IgG_4) — Degranularea mastocitului Mediatori chimici (histamina, SRS_a) serotonina — Anafilaxie Contracţia musculaturii netede (bronhospasm) Stimularea secreţiei de mucus Aflux de eozinofile (stimuli chemotactici)

Tipul 2 *(Citotoxic)*
Autoanticorpi (Deficit funcţional al celulei T supresoare?) — Antigen legat de celulă — Liză celulară (Citotoxicitate mediată prin anticorpi)

Tipul 3 *(Arthus)*
Antigen — Complex antigen — anticorp (cel. B) — Activarea macrofagelor alveolare (↑ Complement) — Factori chemotactici (C_{5a} şi de origine macrofagică)

Enzime proteolitice Colagenază

Fibroblaşti Sinteză alterată de colagen ↓ Fibroză

Tipul 4 *(Hipersensibilitate întîrziată)*
Activarea celulelor mononucleare limfocitul T T-helper T-supresoare — Secreţie de limfokine MIF — Activarea macrofagului Alterarea mobilităţii macrofagului Stimularea cel. B (T-helper) — ACE* — Celule epitelioide Diferenţiere Granulom

PMN Eozinofile Limfocite

Alveolită — Inflamaţie interstiţială — Fibroză

---

* Angiotensin convertase enzyme.

IgG_4)*. Complexele formate din antigenul specific legat de anticorpi reaginici caracterizați printr-o marcată homocitofilie, se fixează formînd punți („bridging“) pe membrana celulară a mastocitului căreia îi modifică funcționalitatea normală, prin afectarea funcției porilor membranei celulare. Aceasta permite schimbarea sensului circulației apei din mediul extern, declanșînd o serie de evenimente intracelulare care în final duc la degranularea mastocitului și eliberarea în mediul extern a mediatorilor asociați granulelor. Acești mediatori reacționează cu receptorii de suprafață ai musculaturii netede bronșice creînd bronhospasmul.

La acest mecanism oarecum „simplist“ de explicare a producerii crizei de astm trebuie adăugat faptul că astmul reprezintă cel puțin 5 entități clinice care trebuie diferențiate: astfel astmul intrinsec reprezintă o formă mixtă în care la baza mecanismului nu se află anticorpii de tip reaginic (IgE) și în care infecțiile respiratorii și bronșita joacă un rol preponderent, iar unele forme de astm nu sînt mediate prin mecanisme imunologice (efortul, stimulii psihici, unele droguri printre care aspirina, factori iritanți din mediu).

Cu toate acestea, rolul mastocitului continuă să se afle pe primul plan, interesul privind această celulă crescînd în ultimii ani mai ales în urma posibilității obținerii de culturi celulare pure de mastocite și în consecință a studierii mai aprofundate a mediatorilor chimici eliberați de mastocit. Originea acestor mediatori nu a fost încă precizată; s-a dovedit că mastocitul neactivat nu conține toți acești mediatori. Se admite că alte celule pulmonare ca pneumocitul sau macrofagul interstițial ar putea să secrete unii mediatori ca prostaglandinele și leucotrienele, astfel încît în producerea crizei de astm ar contribui și un al doilea set de mediatori (3).

Leucotrienele izolate recent, ar fi asociate mediatorului SRSa și ar stimula secreția de mucus de către celulele „goblet“ ale căilor aerifere.

În concluzie în astm se recunosc astăzi diferite mecanisme patogenice, care trebuie identificate pentru fiecare caz, ținînd seama de faptul că nu toate sînt de natură imunologică. Dintre acestea astmul intrinsec ridică cele mai dificile diagnostice, patogenice și terapeutice.

2. **Bolile citotoxice mediate prin anticorpi** (tipul II)

De fapt pînă în prezent o singură afecțiune pulmonară rareori întîlnită se încadrează în acest tip și anume sindromul Goodpasture. Leziunile citotoxice sînt mediate de anticorpi de tip IgG sau IgM care formează complexe cu antigene de pe suprafața celulei sau atașate de celulă, structurile țintă fiind membranele bazale ale alveolelor și ale glomerulilor renali, cu care anticorpii reacționează încrucișat. Mecanismul imunopatologic al bolii este susținut de prezența anticorpilor antimembrană glomerulară aflați în circulație și a depozitelor lineare de imunoglobulină în rinichi și plămîn precum și de faptul că imunoglobulinele eluate din țesutul pulmonar reacționează cu țesutul renal.

Deși nu se cunoaște factorul declanșator al răspunsului imunopatologic, unele observații arată că boala poate să apară în urma unei infecții respiratorii virale ca de pildă virusul gripal A_2. Citotoxicitatea mediată de anticorpi pare să facă parte dintr-o secvență a leziunilor imune în care și macrofagul pulmonar ar deține un rol.

---

* Bolnavii astmatici la care se găsesc nivele ridicate de IgG_4 se deosebesc de cei cu nivele ridicate de IgE prin faptul că nu răspund la fel de favorabil la tratamentul cu cromoglicat disodic care își exercită acțiunea prin inhibarea degranulării mastocitului.

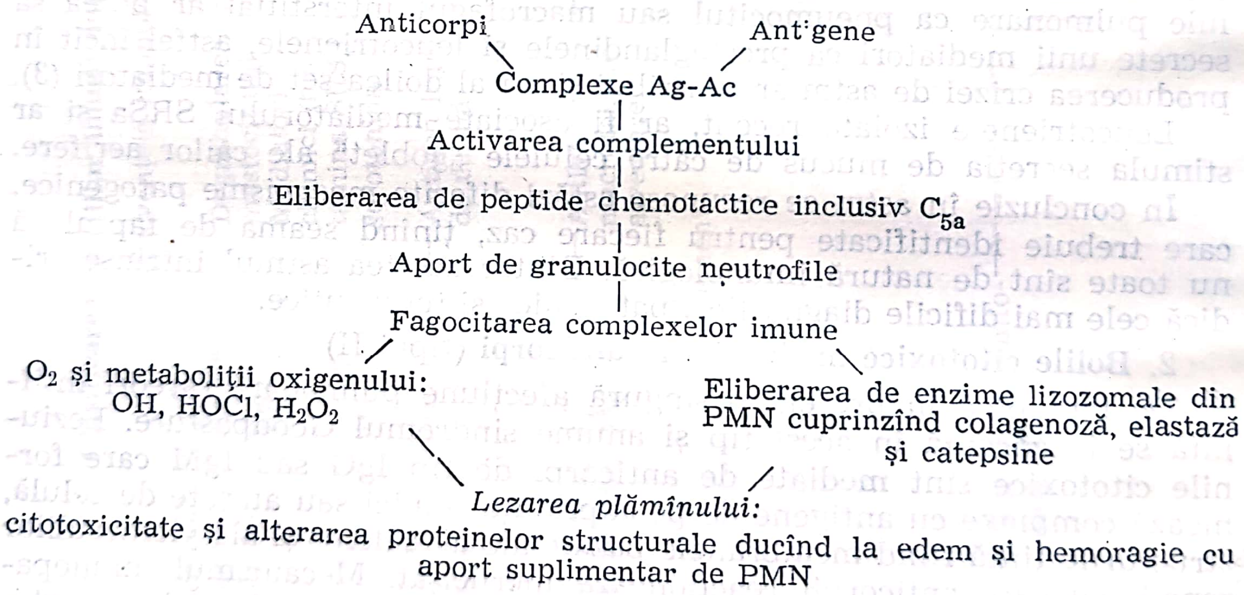
3. **Bolile cu complexe imune** (tipul III)

Dintre cele 4 tipuri clasice de boli pulmonare cu mecanism imun, tipul III mediat prin complexe imune și natura acestei medieri prezintă cele mai multe necunoscute.

Capacitatea complexelor imune de a leza țesuturile se cunoaște de mai mult timp, rolul patogenic al acestora fiind bine determinat într-o serie de afecțiuni ca artrita reumatoidă, glomerulonefrită și alte afecțiuni ale colagenului vascular ca de pildă lupus eritematos. În ultimii ani a crescut interesul pentru rolul complexelor imune în bolile pulmonare.

Pînă în prezent nu a fost realizată demonstrarea concludentă privind rolul patogenic al complexelor imune în bolile pulmonare. Cu toate acestea, o serie de boli pulmonare sînt în prezent asociate cu prezența de complexe imune fie în sînge, fie în țesuturi.

Redăm în schema de mai jos căile prin care complexele imune pot să inducă lezarea plămînului: celulele fagocitare interacționează cu complexele imune, ducînd la eliberarea de metaboliți ai oxigenului și/sau la enzime cu acțiune degradativă (enzime lizozomale, proteaze neutre și catepsine).


Anticorpi
Antigene
Complexe Ag-Ac
Activarea complementului
Eliberarea de peptide chemotactice inclusiv C_{5a}
Aport de granulocite neutrofile
Fagocitarea complexelor imune
O_2 și metaboliții oxigenului: OH, HOCl, H_2O_2
Eliberarea de enzime lizozomale din PMN cuprinzînd colagenoză, elastază și catepsine
Lezarea plămînului:
citotoxicitate și alterarea proteinelor structurale ducînd la edem și hemoragie cu aport suplimentar de PMN

Enumerăm bolile pulmonare sau sistemice cu interesare pulmonară asociate cu complexe imune:

- — pneumonia interstițială idiopatică (fibroza interstițială),
- — granulomul eozinofil al plămînului
- — lupusul eritematos sistemic
- — boala reumatoidă
- — alte boli de colagen vascular
- — alveolita alergică extrinsecă
- — sarcoidoza
- — astmul bronșic cronic

- fibroza chistică
- bolile infecțioase
- neoplaziile.

Se poate remarca faptul că în această categorie intră și unele boli clasificate în alte tipuri imune, ca de pildă astmul bronșic (tipul I), sarcoidoza (tipul IV), dar observațiile publicate în ultimii ani arată că în aceste afecțiuni pe lîngă mecanismul imun de bază se asociază și prezența de complexe imune, legată de vechimea bolii, ca în astmul bronșic, sau de răspunsul imun umoral care se dezvoltă paralel cu răspunsul imun mediat celular și care se exprimă prin prezența în sînge și la nivelul leziunilor a complexelor antigen-anticorp.

Un exemplu elocvent privind intricarea mecanismelor imune îl constituie fibroza interstițială difuză în care pe primul plan se află mecanismul de tip III exprimat prin acțiunea complexelor imune. Pentru acest mecanism pledează prezența nivelelor ridicate de IgG, a anticorpilor antinucleari, a factorului reumatoid. Date recente care arată nivele crescute de IgG și de PMN în lichidul de spălătură bronhoalveolară la bolnavii cu fibroză interstițială confirmă această ipoteză. În același sens pledează și unele date obținute la animalul de experiență: iepurii imunizați intens cu serumalbumină bovină elaborează nivele ridicate de anticorpi antiserumalbumină bovină, care împreună formează complexe imune cu depunere în plămîn și inducere de fibroză pulmonară.

Deși majoritatea datelor pledează pentru rolul complexelor imune în fibroza interstițială, unele date indică și rolul mecanismelor de tip IV (mediate celular): s-a demonstrat recent că limfocitele din sîngele periferic de la unii bolnavi de fibroză interstițială elaborează limfokina MIF dacă sînt stimulate cu extracte de colagen.

4. **Imunitatea mediată prin celule** (tipul IV)

În acest tip de răspuns imun antigenul inductor reacționează cu limfocitele sensibilizate în prealabil cu acest antigen și duce la eliberarea de limfokine, a căror acțiune locală tisulară se însoțește de infiltrație cu celule mononucleare (limfocite, monocite) putînd duce în continuare la o inflamație de tip granulomatos. Exemplul clasic de afectare pulmonară prin acest mecanism este tuberculoza pulmonară în care hipersensibilitatea de tip tuberculinic este răspunzătoare de modificările histopatologice caracteristice acestei boli (v. capitolul „Tuberculoza pulmonară").

Sarcoidoza constituie o altă afecțiune pulmonară în care examenul histopatologic este caracteristic pentru leziunile granulomatoase (cu mecanism imun de tip IV). Sarcoidoza a format obiectul multor studii în ultimul timp, dar antigenul inductor rămîne încă necunoscut. Se cunoaște însă că acest antigen elicită un răspuns imun constînd în special în limfocite T care se găsesc în număr mare în lichidul de spălătură bronhoalveolară și în broiajele de țesut bioptic pulmonar din zonele afectate. Limfocitele T sînt de tip *helper*, acțiunea lor exprimîndu-se prin provocarea secreției de IgM de către limfocitele B și de tip *supressor* în sîngele periferic, ceea ce probabil explică absența hipersensibilității de tip întîrziat (anergia) observată în sarcoidoză.

Tabelul II

Componentele imune în sînge, LBA în țesut pulmonar în fibroza interstițială difuză (FID) și sarcoidoză

	Sînge	LBA	Țesut pulmonar
FID	— VSH crescută — Crioimunoglobuline — complexe imune — nivele ridicate ale Ig — limfocite T (sensibilizate la colagen tipul I)	— alveolită (PMN și eozinofile) — plasmocite multe — IgG crescută — colagenază — substanțe chemotactice eliberate de macrofage (pentru PMN)	— lipsa granulomului — complexe imune — alterarea sintezei de colagen — fibroză
Sarcoidoza	— anergie cutanată — limfopenie cu celule T dar cel. T supresoare crescute — complexe imune — IgG crescută	— nr. limfocite crescut (cel. T și cel. helper) — limfocite activate (rozetare la 37°) — secreție spontană de limfokine (factor chemotactic pt. monocite) — cel. B și plasmocite crescute — IgG crescută — macrofage alveolare activate — PMN în stadiile avansate	— granulom (cel. gigantă, cel. epitelioide și puține eozinofile) — uneori modificări fibrotice

Patogenia imună a sarcoidozei nu este explicată în întregime de mecanismul de tip IV. Unii bolnavi prezintă în sîngele periferic complexe imune și deseori IgG crescută în lichidul de spălătură bronhoalveolară. Nu se știe dacă prezența complexelor imune poate fi legată de formarea de granuloame, dar aceste complexe pot constitui stimuli puternici de activare a macrofagelor alveolare pentru secreția de chemotoxine și alte substanțe efectoare. Activarea macrofagelor joacă un rol important în fazele de alveolită acută în sarcoidoza pulmonară. Astfel, în sarcoidoză sînt implicate cel puțin două mecanisme imune care par să interreacționeze.

De asemenea există în sarcoidoză o dualitate între limfocitele obținute din lichidul de spălătură bronhoalveolară (din zonele afectate de boală!) și limfocitele din sîngele periferic.

Din punct de vedere imunopatologic sarcoidoza contrastează cu fibroza interstițială difuză în sensul că ambele afecțiuni interesează interstițiul, dar prima realizează forma granulomatoasă iar cea de a doua forma negranulomatoasă a afectării interstițiului.

În tabelul II redăm comparativ componentele imune în sînge, lichidul de lavaj bronhoalveolar (LBA) și țesutul pulmonar (5).

În concluzie, metodele moderne de investigație imunologică ce au permis o aprofundare remarcabilă a mecanismelor imune care mediază bolile pulmonare de diverse tipuri, au dus în același timp la surprinderea unor intricări de mecanisme, care au făcut ca vechea clasificare a lui Gell și Coombs să-și păstreze interesul mai mult didactic decît faptic. Aceste aspecte noi au dus și la restructurarea metodelor terapeutice, în care un rol din ce în ce mai important îl vor deține drogurile imunomodulatoare.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. **Coombs R. R. A., Gell P. G. H.:** Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease in: **Gell P. G. H., Coombs R. R. A.** eds: Clinical aspects of immunology, Oxford, Blackwell scientific publications, 1975.
2. **Schatz M., Patterson R., Fink J.:** Immunologic lung disease, New Engl. J. Med. 1979, **299**, 1 310.
3. **Bryant D. H., Lazarus M. W.:** Identification of IgG antibody as a carrier of reaginic activity in asthmatic patients, J. Allergy. Clin. Immunol., 1978, **56**, 417.
4. **Daniele P. R.:** Immune complex injury of the lung. Amer. Rev. Resp. Dis., 1981, **124**, 738.
5. **Reynolds H. Y.:** Immunologic lung diseases, Chest, 1982, **81**, 626.
6. **Mc Combs R. P.:** Diseases due to immunologic reactions in the lungs, New Engl. J. Med., 1973, **286**, 1 245.

Redactor de carte: Dr. G. ALGEORGE
Tehnoredactor: ELENA AFILIPOAIE

Bun de tipar: 5. XI. 1983.
Format: 16/70×100
Hîrtie: scris I A 70×100/56
Coli tipar: 61,5

Tiparul executat sub cda. 109/1983
la Întreprinderea Poligrafică „Crișana“ Oradea,
str. Moscovei nr. 5.

Republica Socialistă România